PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6:

C07K 5/06, C07D 401/12, 409/12, 417/12, 419/12

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 98/11128

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

19. März 1998 (19.03.98)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP97/04862

(22) Internationales Anmeldedatum: 8. September 1997 (08.09.97)

(30) Prioritätsdaten:

196 36 623.2

10. September 1996 (10.09.96) DE

197 20 011.7

14. Mai 1997 (14.05.97)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): DR. KARL THOMAE GMBH [DE/DE]; Birkendorfer Strasse 65, D-88397 Biberach (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): RUDOLF, Klaus [DE/DE]; Amriswilstrasse 7, D-88400 Biberach (DE). EBERLEIN, Wolfgang [DE/DE]; Obere Au 6, D-88400 Biberach (DE). ENGEL, Wolfhard [DE/DE]; Mozartstrasse 13, D-88400 Biberach (DE). PIEPER, Helmut [DE/DE]; Kapellenweg 5, D-88400 Biberach (DE). DOODS, Henri [NL/DE]; Freiherr-von-Koenig-Strasse 6, D-88447 Warthausen (DE). HALLERMAYER, Gerhard [DE/DE]; Grüner Weg 8, D-88437 Maselheim (DE). ENTZEROTH, Michael [DE/DE]; Sebastian-Sailer-Strasse 44, D-88447 Warthausen (DE). WIENEN, Wolfgang [DE/DE]; Kirschenweg 27, D-88400 Biberach (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: MODIFIED AMINOACIDS, PHARMACEUTICALS CONTAINING THESE COMPOUNDS AND METHOD FOR THEIR PRODUCTION

(54) Bezeichnung: ABGEWANDELTE AMINOSÄUREN, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND VER-FAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

(57) Abstract

The invention concerns modified aminoacids of general formula (I) in which A, Z, X, n, m, R, R², R³, R⁴ and R¹¹ are defined in claims 1 through 5, their tautomers, their diastereomers, their enantiomers, their mixtures and their salts, specially their physiologically compatible salts with inorganic or organic acids or bases, pharmaceuticals containing these compounds, their use and the method for their production, as well as their use for the production and purification of antibodies and as marked compounds in RIA and ELISA assays and as diagnostic or analytic auxiliary agents in neurotransmitter research.

$$\begin{array}{c|c}
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & & & \\
 & &$$

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft abgewandelte Aminosäuren der allgemeinen Formel (I), in der A, Z, X, n, m, R, R², R³, R⁴ und R¹¹ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 definiert sind, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie deren Verwendung zur Erzeugung und Reinigung von Antikörpern und als markierte Verbindungen in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische oder analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	1E	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JР	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Nicderlande	VN	Victnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	ΚZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

Abgewandelte Aminosäuren, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind abgewandelte Aminosäuren der allgemeinen Formel

$$\begin{array}{c|c}
R^{2} \\
(CH_{2})_{n} \\
C \\
(C=O)_{m}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
R^{3} \\
R^{4}
\end{array}$$
(I),

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

R eine unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, die in $\omega\text{-Stellung}$

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen.

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Biphenylyl-Gruppe,

durch eine 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Di hydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazopyridinyl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazol-1yl- oder 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-Gruppe, wobei die beiden letztgenannten Gruppen jeweils in 4- und/oder 5-Stellung oder in 5- und/oder 6-Stellung durch niedere geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen, durch Phenyl-, Biphenylyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolyl-Gruppen mono- oder disubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoffatom
ein Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom
enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch
eine Alkylgruppe substituiert sein kann,

oder durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann,

wobei sowohl an die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylmethylgruppe substituierte unverzweigte Alkylaminogruppe mit 1 bis 6

Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Biphenylyl-Gruppe,

durch eine 1H-Indol-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-4phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 3,4-Dihydro-5-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-6-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- oder 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pvridin-3-yl-Gruppe,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoff- ein
Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom
enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch
eine Alkylgruppe substituiert sein kann, oder

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann, wobei sowohl an die 5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

wobei die vorstehend für die Substitution der Alkyl- und Alkylaminogruppen in $\omega\text{-Stellung}$ genannten Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylyl-Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hydrierten mono- und bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1Hazepin-1-yl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino- und Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können.

oder den Rest der Formel

$$\begin{array}{c|c}
R^5 & (CH_2)_0 \\
R^N & (CH_2)_p
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
R^6 & R^7
\end{array}$$

in dem

p die Zahlen 1 oder 2,

o die Zahlen 2 oder 3 oder, sofern Y^1 und Y^2 nicht gleichzeitig Stickstoffatome sind, auch die Zahl 1,

 y^1 das Stickstoffatom, sofern R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, oder das Kohlenstoffatom,

Y² das Stickstoffatom oder die Gruppe >CH-,

R⁵ ein freies Elektronenpaar, wenn Y¹ das Stickstoffatom darstellt, oder, wenn Y¹ das Kohlenstoffatom darstellt, das Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die Hydroxy-, Cyan-, Aminocarbonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Phenylmethyl- oder Phenylgruppe,

 R^6 das Wasserstoffatom oder, sofern Y^1 kein Stickstoffatom ist, auch zusammen mit R^5 eine zusätzliche Bindung,

 ${\bf R}^7$ das Wasserstoffatom oder, sofern ${\bf Y}^1$ kein Stickstoffatom ist und ${\bf R}^5$ und ${\bf R}^6$ zusammen eine zusätzliche Bindung darstellen, auch zusammen mit ${\bf R}^N$ die 1,4-Butadienylengruppe,

 $R^{
m N}$ das Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die in $\omega ext{-Stellung}$

ERSATZBLATT (REGEL 26)

durch eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Piperidinyl-, Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Hexahydro-1H-1-azepinyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Acetylamino-, Cyan-, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-Gruppe oder durch Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinyl-Gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei diese Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Pyridinyl-, Cyan-, Amino-, Benzoylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Phenylalkoxycarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Dialkylaminocarbonylamino-, N-(Aminocarbonyl)-N-alkylamino-, N-(Alkylaminocarbonyl)-N-alkylamino-, N-(Alkylaminocarbonyl)-N-phenylamino-, Phenylamino-carbonylamino-, [Phenyl(alkylamino)]carbonylamino-, N-(Phenylaminocarbonyl)-N-alkylamino-, N-(Phenylaminocarbonyl)-N-phenylamino-, Benzoylaminocarbonylamino-, Phenylalkylaminocarbonylamino-, Pyridinylaminocarbonylamino-, N-(Aminocarbonyl)-N-phenylamino-, N-(Alkylaminocarbonyl)-N-phenylamino-, N-(Aminocarbonylaminocarbonyl) -N-phenylamino-, N-(Pyridinyl) -N-(aminocarbonyl)amino-, N-(Pyridinyl)-N-(alkylaminocarbonyl)amino-, Phenylamino-, Pyridinylamino-, 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl- oder Diazinylamino-Gruppe,

einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaza- oder S,S-Dioxido-thiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sein und

ein oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten können,

ERSATZBLATT (REGEL 26)

an einem der Stickstoffatome durch eine Alkyl-, Alkanoyl-, Aroyl-, Hydroxycarbonylalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Phenylalkoxycarbonylalkyl-, Phenylmethyl- oder Phenylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenylyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpy-razolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolyl-Gruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und wobei an die vorstehend erwähnten Heterocyclen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome zusätzlich eine Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen angefügt oder eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thiophen-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, N-Methyl-pyrrol-, Chinolin-, Imidazol- oder N-Methyl-imidazol-Ring kondensiert sein kann,

oder, sofern Y 1 kein Stickstoffatom ist und R 5 und R 6 zusammen eine zusätzliche Bindung darstellen, R N zusammen mit R 7 auch die 1,4-Butadienylengruppe,

oder, sofern Y^1 ein Kohlenstoffatom darstellt, R^N zusammen mit R^5 unter Einschluß von Y^1 auch eine Carbonylgruppe oder einen gesättigten oder einfach ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen 1,3-Diaza-Heterocyclus, der gegebenenfalls ein oder zwei Carbonylgruppen im Ring enthalten und, falls er ungesättigt ist, an der Doppelbindung auch benzokondensiert und an einem der Stickstoffatome durch eine Methyl-, Aminocarbonyl-, Hydroxycarbonylalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-,

Phenylalkoxycarbonylalkyl-, Phenylmethyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann,

wobei die in den unter R^5 , R^7 und R^N erwähnten Resten enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyloder 1-Methylimidazolyl-Gruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Hydroxyalkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkylaminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylaminocarbonylamino- und Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können

und die in den vorstehend erwähnten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nicht anders angegeben wurde, 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten können,

darstellen,

- X das Sauerstoffatom oder 2 Wasserstoffatome,
- Z die Methylengruppe oder die Gruppe -NR1-, in der

 R^1 das Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe darstellt,

R¹¹ das Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder die Phenylmethylgruppe,

n die Zahlen 1 oder 2 oder, sofern m die Zahl 1 ist, auch die Zahl 0,

m die Zahlen 0 oder 1,

R² eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl-, 1H-Indol-3-yl-, 1-Methyl-1H-indol-3-yl-, 1-Formyl-1H-indol-3-yl-, 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-1H-indol-3-yl, 4-Imidazolyl-, 1-Methyl-4-imidazolyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, Thiazolyl-, 1H-Indazol-3-yl-, 1-Methyl-1H-indazol-3-yl-, Benzo[b]fur-3-yl-, Benzo[b]thien-3-yl, Pyridinyl-, Chinolinyl-oder Isochinolinylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenylalkylgruppen, Alkenyl-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Dialkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkoxy-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Methylsulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkyl-aminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Tetrazolyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Thiazolyl-, Furyl-, Tri-

fluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyloder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino- und Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chloroder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können,

A eine Bindung oder den über die -CX-Gruppe mit der NR^3R^4 -Gruppe verknüpften zweiwertigen Rest der Formel

in dem

R⁸ und R⁹ zusammen eine n-Propylengruppe oder

 ${\sf R}^{\sf 8}$ das Wasserstoffatom, einen Alkyl- oder Phenylalkylrest und

R⁹ das Wasserstoffatom oder eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die, wenn sie unverzweigt ist, in ω-Stellung durch eine Hydro-xy-, Mercapto-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Azetidinyl-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, Hexahydro-1-azepinyl-, Methylthio-, Hydroxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminoiminomethylamino-, Aminocarbonylamino-, Phenyl-, 1H-Indol-3-yl-, 1-Methyl-1H-indol-3-yl-, 1-Formyl-1H-indol-3-yl-, 4-Imidazolyl-, 1-Methyl-4-imidazolyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Pyridinylgruppe substituiert sein kann, wobei die genannten Heterocyclen, Phenyl- und Naphthylgruppen ihrerseits im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor-

oder Bromatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituyiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und wobei die in den für R⁹ genannten Gruppen enthaltenen Hydroxy-, Mercapto-, Amino-, Guanidino-, Indolyl- und Imidazolylgruppen mit den aus der Peptidchemie geläufigen Schutzresten substituiert sein können, vorzugsweise mit der

R³ das Wasserstoffatom,

Gruppe, darstellen,

eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Amino-carbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, Hexahydro-1H-1-azepinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-(ω -Hydroxyalkyl)-1-piperazinyl Gruppe substituiert sein kann,

Acetyl-, Benzyloxycarbonyl- oder tert.Butyloxycarbonyl-

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Trifluor-methyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyan-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethoxy-, Trifluor-methylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethyl-sulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

 \mathbb{R}^4 das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder

 ${\bf R}^3$ und ${\bf R}^4$ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel

$$R^{12}$$
 $(CH_2)_q$
 $(CH_2)_q$
 R^{10}
 (IV) ,

in dem

 Y^3 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^{12} ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom

r die Zahlen 0, 1 oder 2,

q die Zahlen 0, 1 oder 2,

R¹⁰ das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Cycloalkylaminocarbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonylalkyl-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxyalkyl- oder Carboxy-Gruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonyl-Gruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Tri-fluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-,

Cyan-, Carboxy-, Carbalkoxy-, Carboxyalkyl-, Carbalkoxy-alkyl-, Alkanoyl-, ω -(Dialkylamino)alkanoyl-, ω -(Dialkylamino)alkyl-, ω -(Carboxy)-alkanoyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine über ein Stickstoffatom gebundene 1,3-Dihydro-2-oxo-2H-imidazolyl-, 2,4(1H,3H)-Dioxopyrimidinyl- oder 3,4-Di-hydro-2(1H)-oxopyrimidinyl-Gruppe, die jeweils durch eine Phenylgruppe substituiert sein können oder die an der Doppelbindung mit einem Benzol-, Pyridin- oder Diazin-Ring kondensiert sein können,

eine 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-Gruppe,

eine 4- bis 10-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza- oder Diazacycloalkylgruppe, oder eine 6- bis 10-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind und

durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkanoyl-, Dialkylamino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Carboxyalkanoyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls alkylsubstituierte Cycloalkylcarbonyl-, Azacycloalkyl-carbonyl-, Diazacycloalkylcarbonyl- oder Oxazacycloal-kylcarbonylgruppe substituiert sein können,

wobei die in diesen Substituenten enthaltenen alicyclischen Teile 3 bis 10 Ringglieder und die heteroalicyclischen Teile jeweils 4 bis 10 Ringglieder umfassen und

die vorstehend genannten Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Amino-carbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylamino-methyl-, Cyan-, Carboxy-, Carbalkoxy-, Carboxyal-kyl-, Carbalkoxyalkyl-, Alkanoyl-, ω -(Dialkylami-no)alkanoyl-, ω -(Carboxy)alkanoyl-, Trifluormeth-oxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl-oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

 R^{10} zusammen mit R^{12} und Y^3 einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH- oder -N(Alkyl) - ersetzt sein kann,

wobei ein an ein Stickstoffatom innerhalb der Gruppe R¹⁰ gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

R¹² ein Wasserstoffatom,

einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei ein unverzweigter Alkylrest in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Morpholinyl- oder Hexahydro-1H-1-azepinyl-Gruppe substituiert sein kann,

eine Alkoxycarbonyl-, die Cyan- oder Aminocarbonylgruppe oder ein freies Elektronenpaar, wenn \mathbf{Y}^3 ein Stickstoffatom darstellt, und

R¹³ und R¹⁴ jeweils ein Wasserstoffatom oder,

sofern Y^3 ein Kohlenstoffatom ist, R^{12} zusammen mit R^{14} auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, wobei R^{10} wie vorstehend erwähnt definiert ist und R^{13} ein Wasserstoffatom darstellt, oder,

sofern Y^3 ein Kohlenstoffatom ist, R^{12} zusammen mit R^{14} auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und R^{10} zusammen mit R^{13} und der eingeschlossenen Doppelbindung einen partiell hydrierten oder aromatischen fünf- bis siebengliedrigen, mono- oder bicyclischen Carbocyclus oder Heterocyclus darstellen,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkyl-gruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen können,

alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Cycloalkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 5 bis 10 Kohlenstoffatome umfassen können und

wobei unter einem vorstehend genannten Aroylrest beispielsweise der Benzoyl- oder Naphthoyl-Rest zu verstehen ist.

Unter den in den vor- und nachstehenden Definitionen genannten Schutzresten sind die aus der Peptidchemie geläufigen Schutzgruppen zu verstehen, insbesondere

eine im Phenylkern gegebenenfalls durch ein Halogenatom, durch eine Nitro- oder Phenylgruppe, durch eine oder zwei Methoxy-

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

gruppen substituierte Phenylalkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil,

beispielsweise die Benzyloxycarbonyl-, 2-Nitro-benzyloxy-carbonyl-, 4-Nitro-benzyloxycarbonyl-, 4-Methoxy-benzyloxycarbonyl-, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 3-Chlor-benzyloxycarbonyl-, 4-Biphenylyl- α , α -di-methyl-benzyloxycarbonyl- oder 3,5-Dimethoxy- α , α -dimethyl-benzyloxycarbonylgruppe,

eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

beispielsweise die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, n-Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, n-Butoxycarbonyl-, 1-Methylpropoxycarbonyl-, 2-Methylpropoxy-carbonyl- oder tert.Butyloxycarbonylgruppe,

die Allyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlor-(1,1-dimethylethoxy)carbonyl- oder 9-Fluorenylmethoxycarbonyl-Gruppe oder

die Formyl-, Acetyl- oder Trifluoracetylgruppe.

Die vorliegende Erfindung betrifft Racemate, sofern die Verbindungen der allgemeinen Formel I nur ein Chiralitätselement besitzen. Die Anmeldung umfaßt jedoch auch die einzelnen diastereomeren Antipodenpaare oder deren Gemische, die dann vorliegen, wenn mehr als ein Chiralitätselement in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) vorhanden ist.

Besonders bevorzugt werden unter die allgemeine Formel I fallende Verbindungen, in denen Z die Bedeutung NR¹ und m den Wert 0 annimmt und die hinsichtlich der Aminosäure-Partialstruktur der Formel

$$\begin{array}{c|c}
R^2 \\
(CH_2)_n \\
\downarrow \\
R^1 & R^{11} & X
\end{array}$$
(V)

D- bzw. (R)-konfiguriert und hinsichtlich der im Rest A gegebenenfalls vorhandenen Aminosäure-Partialstruktur der Formel

L- bzw. (S)-konfiguriert sind. Bei den übrigen unter die allgemeine Formel I fallenden Verbindungen werden diejenigen Isomeren bevorzugt, die hinsichtlich der Partialstruktur der Formel

$$Z \xrightarrow{(CO)_{m}} - R^{2}$$

$$Z \xrightarrow{(CO)_{m}} Z$$

$$R^{1} R^{11} X$$
(VI)

räumlich analog der (R)-konfigurierten Partialstruktur der Formel V aufgebaut sind.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, die auf ihre selektiven CGRP-antagonistischen Eigenschaften zurückgehen. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Verwendung und deren Herstellung.

Eine besonders zu erwähnende Untergruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

A, R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Z sowie m und n wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylmethylgruppe substituierte unverzweigte Alkylaminogruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Biphenylyl-Gruppe,

durch eine 1H-Indol-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2yl-, 1,3-Dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-4-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2-oxo-imidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo-[4,5-c]chino-lin-3-yl-, 3,4-Dihydro-5-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-6-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yloder 1,3-Di-hydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-Gruppe,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoff- ein Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch eine Alkylgruppe substituiert sein kann, oder

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann, wobei sowohl an die
5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte
Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein
kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen
Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

wobei die vorstehend für die Substitution der Alkylaminogruppen in ω-Stellung genannten Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylyl-Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hydrierten mono- und bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzovlmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1H-azepin-1yl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino- und Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können,

bedeutet.

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkyl-gruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 4 Kohlenstoffatome umfassen können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine weitere besonders zu erwähnende Untergruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

 \mathbb{R}^2 , \mathbb{R}^3 , \mathbb{R}^4 , \mathbb{R}^{11} , X, Z sowie m und m wie vorstehend für die erstgenannte Untergruppe definiert sind,

R eine unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, die in $\omega\text{-Stellung}$

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Biphenylyl-Gruppe,

durch eine 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-,
2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-,
3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-,
2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro2H-2-oxoimidazopyridinyl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazol-1-yloder 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-Gruppe, wobei die
beiden letztgenannten Gruppen jeweils in 4- und/oder
5-Stellung oder in 5- und/oder 6-Stellung durch niedere

geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen, durch Phenyl-, Biphenylyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimi-dazolyl-Gruppen mono- oder disubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoffatom
ein Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom
enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch
eine Alkylgruppe substituiert sein kann,

oder durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann,

wobei sowohl an die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

wobei die vorstehend für die Substitution der Alkylgruppen in ω -Stellung genannten Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylyl-Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hydrierten mono- und bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkyl-aminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)-carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1H-azepin-1-

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

yl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylsulfo-methylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfo-nylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino- und Benzoylmethyl-aminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können, und

A die Einfachbindung bedeuten,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkyl-gruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 4 Kohlenstoffatome umfassen können.

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R eine unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die in $\omega\text{-Stellung}$

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder (4-Biphenylyl)-Gruppe,

durch eine 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-,
2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-,
3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-

oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Di-oxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazopyridinyl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo-[4,5-c]chinolin-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazol-1-yl-oder 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-Gruppe, wobei die beiden letztgenannten Gruppen jeweils in 4- und/oder 5-Stellung oder in 5- und/oder 6-Stellung durch niedere geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen, durch Phenyl-, Bi-phenylyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyr-rolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1,3-Oxazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimi-dazolyl-Gruppen mono- oder disubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoffatom
ein Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom
enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch
eine Alkylgruppe substituiert sein kann,

oder durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein oder zwei Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann,

wobei sowohl an die 5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

oder eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylmethylgruppe substituierte unverzweigte Alkylaminogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder (4-Biphenylyl)-Gruppe,

durch eine 1H-Indol-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-4phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl, 3,4-Dihydro-5-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-6-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- oder 1,3-Dihydro-2H-2-oxo-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-Gruppe,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoffatom
ein Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom
enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch
eine Alkylgruppe substituiert sein kann,

oder durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann, wobei sowohl an die 5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaroma-

tischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

wobei die vorstehend für die Substitution der Alkyl- und Alkylaminogruppen in ω -Stellung genannten Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylyl-Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hydrierten mono- und bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzovl-, Benzovlamino-, Benzovlmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-,(Hexahydro-1H-azepin-1-yl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino- und Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können,

oder den Rest der Formel

$$\begin{array}{c}
R^{5} \\
 R^{N}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
(CH_{2})_{0} \\
 CH_{2})_{p}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
(II),\\
 R^{6} \\
 R^{7}
\end{array}$$

in dem

p die Zahlen 1 oder 2,

o die Zahl 2 oder, sofern Y^1 und Y^2 nicht gleichzeitig Stickstoffatome sind, auch die Zahl 1,

 Y^1 das Stickstoffatom, sofern R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, oder das Kohlenstoffatom,

Y² das Stickstoffatom oder die Gruppe >CH-,

 R^5 ein freies Elektronenpaar, wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, oder, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, das Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die Hydroxy-, Cyan-, Aminocarbonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Phenylmethyl- oder Phenylgruppe,

 R^6 das Wasserstoffatom oder, sofern Y^1 kein Stickstoffatom ist, auch zusammen mit R^5 eine zusätzliche Bindung,

 ${\tt R}^7$ das Wasserstoffatom oder, sofern Y^1 kein Stickstoffatom ist und R^5 und R^6 zusammen eine zusätzliche Bindung darstellen, auch zusammen mit R^N die 1,4-Butadienylengruppe,

 $R^{\rm N}$ das Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die in $\omega\text{-Stellung}$

durch eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Piperidinyl-, Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Hexahydro-1H-1-azepinyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Acetylamino-, Cyan-, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-Gruppe monosubstituiert oder durch Phenyl-, Pyridinyl-oder Diazinyl-Gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei diese Substituenten gleich oder verschieden sind,

ERSATZBLATT (REGEL 26)

eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Cyan-, Amino-, Benzoylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Phenylalkoxycarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Dialkylaminocarbonylamino-, N-(Aminocarbonyl)-N-alkylamino-, N-(Alkylaminocarbonyl)-N-alkylamino-, N-(Alkylaminocarbonyl)-N-phenylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, [N-Phenyl(alkylamino)]carbonylamino-, N-(Phenylaminocarbonyl)-N-alkylamino-, N-(Phenylaminocarbonyl) -N-phenylamino-, Benzoylaminocarbonylamino-, Phenylalkylaminocarbonylamino-, Pyridinylaminocarbonylamino-, N-(Aminocarbonyl)-N-phenylamino-, N-(Alkylaminocarbonyl)-N-phenylamino-, N-(Aminocarbonylaminocarbonyl)-Nphenylamino-, N-(Pyridinyl)-N-(aminocarbonyl)amino-, N-(Pyridinyl)-N-(alkylaminocarbonyl)amino-, Phenylamino-, Pyridinylamino-, Diazinylamino- oder 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl- Gruppe,

einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaza- oder S,S-Dioxidothiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sein und

ein oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten können,

an einem der Stickstoffatome durch eine Alkyl-, Alkanoyl-, Aroyl-, Hydroxycarbonylalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Phenylalkoxycarbonylalkyl-, Phenylmethyl- oder Phenylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenylyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazo-

WO 98/11128 - 28 - PCT/EP97/04862

lyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolyl-Gruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und wobei an die vorstehend erwähnten Heterocyclen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome zusätzlich eine Alkylengruppe mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen angefügt oder eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thiophen-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, N-Methyl-pyrrol-, Chinolin-, Imidazol-oder N-Methyl-imidazol-Ring kondensiert sein kann,

oder, sofern Y^1 kein Stickstoffatom ist und R^5 und R^6 zusammen eine zusätzliche Bindung darstellen, R^N zusammen mit R^7 auch die 1,4-Butadienylengruppe oder,

sofern Y^1 ein Kohlenstoffatom darstellt, R^N zusammen mit R^5 unter Einschluß von Y^1 auch eine Carbonylgruppe oder einen gesättigten oder einfach ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen 1,3-Diaza-Heterocyclus, der benachbart zu einem Stickstoffatom ein oder zwei Carbonylgruppen im Ring enthalten und, falls er ungesättigt ist, an der Doppelbindung auch benzokondensiert und an einem der Stickstoffatome durch eine Methyl-, Aminocarbonyl-, Hydroxycarbonylalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Phenylalkoxycarbonylalkyl-, Pheylmethyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann,

wobei die in den unter R⁵, R⁷ und R^N erwähnten Resten enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl-oder 1-Methylimidazolyl-Gruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoy-, Alkylthio-, Alkyl-

sulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Hydroxyalkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkylaminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und die in den vorstehend erwähnten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nicht anders angegeben wurde, 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können,

darstellen,

- X das Sauerstoffatom oder 2 Wasserstoffatome,
- Z die Methylengruppe oder die Gruppe -NR¹-, in der
 - \mathbb{R}^1 das Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt,
- R¹¹ das Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxycarbonylgruppe mit zusammen 2 bis 4 Kohlenstoffatomen,
- n die Zahlen 1 oder 2 oder, sofern m die Zahl 1 ist, auch die Zahl 0,
- m die Zahlen 0 oder 1,

R² eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl-, 1H-Indol-3-yl-, 1-Methyl-1H-indol-3-yl-, 1-Formyl-1H-indol-3-yl-, 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-1H-indol-3-yl-, 4-Imidazolyl-, 1-Methyl-4-imidazolyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, Thiazolyl-, 1H-Indazol-3-yl-, 1-Methyl-1H-indazol-3-yl-, Benzo[b]fur-3-yl-, Benzo[b]thien-3-yl-, Pyridinyl-, Chinolinyl-oder Isochinolinylgruppe,

wobei die genannten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chloroder Bromatome, durch verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenylalkylgruppen, Alkenyl-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Dialkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkoxy-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Methylsulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Tetrazolyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Thiazolyl-, Furyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyloder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

A eine Bindung oder den über die Carbonylgruppe mit der ${\rm R}^3{\rm R}^4{\rm N}\text{-}{\rm Gruppe}$ der allgemeinen Formel (I) verknüpften zweiwertigen Rest der Formel

in dem

 R^8 und R^9 zusammen eine n-Propylengruppe oder

R⁸ das Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und

 R^9 das Wasserstoffatom oder eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die, wenn sie unverzweigt ist, in ω -Stellung

durch eine Hydroxy-, Mercapto-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Azetidinyl-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, Hexahydro-1-azepinyl-, Methylthio-, Hydroxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminoiminomethylamino-, Aminocarbonylamino-, Phenyl-, 1H-Indol-3-yl-, 1-Methyl-1Hindol-3-yl-, 1-Formyl-1H-indol-3-yl-, 4-Imidazolyl-, 1-Methyl-4-imidazolyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Pyridinylgruppe substituiert sein kann, wobei die genannten Heterocyclen und Phenylgruppen ihrerseits im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei in den für R⁹ genannten Gruppen enthaltene Hydroxy-, Mercapto-, Amino-, Guanidino-, Indolyl- und Imidazolylgruppen mit einem Schutzrest substituiert sein können.

darstellen,

R³ das Wasserstoffatom.

eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Ami-

nocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrroli-dinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, Hexahydro-1H-azepin-1-yl-, [Bis-(2-hydroxy-ethyl)]amino-, 4-Methyl-1-piperazinyl- oder 4-(ω-Hydroxyalkyl)-1-piperazinylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyan-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethyl-sulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

 ${\bf R}^4$ das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituierte Methyl- oder Ethyl-gruppe

oder \mathbb{R}^3 und \mathbb{R}^4 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel

$$R^{12}$$
 CH_{2}
 CH_{3}
 R^{10}
 $CR^{13}R^{14}$
 R^{10}
 $CR^{13}R^{14}$

in dem

 Y^3 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^{12} ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

r die Zahlen 0, 1 oder 2,

q die Zahlen 0, 1 oder 2,

R¹⁰ das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Cycloalkylaminocarbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonylalkyl-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxyalkyl- oder Carboxy-Gruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonyl-Gruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonyl-, Cyan-, Carboxy-, Carbalkoxy-, Carboxyalkyl-, Carbalko-xyalkyl-, Alkanoyl-, ω -(Dialkylamino)alkanoyl-, ω -(Dialkylamino)alkanoyl-, ω -(Carboxy)alkanoyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine über ein Stickstoffatom gebundene 1,3-Dihydro-2-oxo-2H-imidazolyl-, 2,4(1H,3H)-Dioxopyrimidinyl- oder 3,4-Di-hydro-2(1H)-oxopyrimidinyl-Gruppe, die jeweils durch eine Phenylgruppe substituiert sein können oder die an der Doppelbindung mit einem Benzol-, Pyridin- oder Diazin-Ring kondensiert sein können,

eine 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-Gruppe,

eine 4- bis 10-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 6- bis 10-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind und

durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkanoyl-, Dialkylamino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Carboxyalkanoyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls alkylsubstituierte Cycloalkylcarbonyl-, Azacycloalkyl-carbonyl-, Diazacycloalkylcarbonyl- oder Oxazacycloalkylcarbonylgruppe substituiert sein können,

wobei die in diesen Substituenten enthaltenen alicyclischen Teile 3 bis 10 Ringglieder und die heteroalicyclischen Teile jeweils 4 bis 10 Ringglieder umfassen und

die vorstehend genannten Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Cyan-, Carboxy-, Carbalkoxy-, Carboxyalkyl-, Carbalkoxyalkyl-, Carbalkoxyalkyl-, Alkanoyl-, ω -(Dialkylamino)alkanoyl-, ω -(Carboxy)alkanoyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylsulfonylgrup-pen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

 R^{10} zusammen mit R^{12} und Y^3 einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH- oder -N(Alkyl) - ersetzt sein kann,

wobei ein an ein Stickstoffatom innerhalb der Gruppe R¹⁰ gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

R¹² ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, der in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Morpholinyl- oder Hexahydro-1H-azepin-1-yl-Gruppe substituiert sein kann,

eine Alkoxycarbonyl-, die Cyan- oder Aminocarbonylgruppe oder ein freies Elektronenpaar, wenn Y^3 ein Stickstoffatom darstellt, und

R¹³ und R¹⁴ jeweils ein Wasserstoffatom oder,

sofern Y^3 ein Kohlenstoffatom ist, R^{12} zusammen mit R^{14} auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, wobei R^{10} wie vorstehend erwähnt definiert ist und R^{13} ein Wasserstoffatom darstellt, oder,

sofern Y^3 ein Kohlenstoffatom ist, R^{12} zusammen mit R^{14} auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und R^{10} zusammen mit R^{13} und der eingeschlossenen Doppelbindung einen partiell hydrierten oder aromatischen fünf- bis siebengliedrigen, mono- oder bicyclischen Carbocyclus oder Heterocyclus

darstellen,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkyl-gruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 4 Kohlenstoffatome umfassen können,

alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Cycloalkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 5 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen können und

wobei unter einem vorstehend genannten Aroylrest beispielsweise der Benzoyl- oder Naphthoyl-Rest zu verstehen ist,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

Eine besonders zu erwähnende Untergruppe von bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

A, R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Z sowie m und n wie vorstehend für die bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I erwähnt definiert sind,

R eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylmethylgruppe substituierte unverzweigte Alkylaminogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder (4-Biphenylyl)-Gruppe,

durch eine 1H-Indol-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimida-zol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-,

1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Di-hydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-4-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chi-nolin-3-yl, 3,4-Dihydro-5-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-6-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- oder 1,3-Di-hydro-2H-2-oxo-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-Gruppe,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoffatom
ein Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom
enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch
eine Alkylgruppe substituiert sein kann,

oder durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann, wobei sowohl an die 5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

wobei die vorstehend für die Substitution der Alkylaminogruppen in ω-Stellung genannten Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylyl- Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hydrierten mono- und bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkyl-aminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, (4-Morpho-

linyl)carbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei
die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die
vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino- und Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein
Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-,
Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können,

bedeutet,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkyl-gruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 4 Kohlenstoffatome umfassen können.

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine weitere besonders zu erwähnende Untergruppe von bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

 R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Z sowie m und n wie vorstehend für die erstgenannte bevorzugte Untergruppe definiert sind,

R eine unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die in $\omega\text{-Stellung}$

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder (4-Biphenylyl)-Gruppe,

durch eine 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-,
2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-,

3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)oxothieno [3,2-d] pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazopyridinyl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo-[4,5-c]chinolin-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazol-1-yloder 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-Gruppe, wobei die beiden letztgenannten Gruppen jeweils in 4- und/oder 5-Stellung oder in 5- und/oder 6-Stellung durch niedere geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen, durch Phenyl-, Biphenylyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolyl-Gruppen mono- oder disubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoffatom
ein Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom
enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch
eine Alkylgruppe substituiert sein kann,

oder durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein, oder zwei Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann,

wobei sowohl an die 5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

wobei die vorstehend für die Substitution der Alkylgruppen in ω-Stellung genannten Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylyl-Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hydrierten mono- und bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1H-azepin-1-yl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino- und Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können, und

A die Einfachbindung bedeuten,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 4 Kohlenstoffatome umfassen können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R eine unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die in $\omega\text{-Stellung}$

durch eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder (4-Biphenylyl)-Gruppe,

durch eine 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazol-1-yl- oder 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-Gruppe, wobei die beiden letztgenannten Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch eine Phenyl-, Pyridinyl-oder Diazinyl-Gruppe substituiert sein können,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder zwei Stickstoffatome enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch eine Alkylgruppe substituiert sein kann,

oder durch einen Pyridinyl-Rest substituiert sein kann,

wobei sowohl an die 5-gliedrigen heteroaromatischen monocyclischen Ringe als auch an den Pyridinyl-Rest jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

oder eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methyloder Ethylgruppe substituierte unverzweigte Alkylaminogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung

durch eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder (4-Biphenylyl)-Gruppe,

durch eine 1H-Indol-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimida-zol-1-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 1,3-Dihydro-4-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 3,4-Dihydro-5-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-6-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- oder 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-Gruppe,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder zwei Stickstoffatome enthält,
wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch eine Alkylgruppe substituiert sein kann,

oder durch einen Pyridinyl-Rest substituiert sein kann,

wobei sowohl an die 5-gliedrigen heteroaromatischen monocyclischen Ringe als auch an den Pyridinyl-Rest jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

wobei die vorstehend für die Substitution der Alkyl- und Alkylaminogruppen in ω -Stellung genannten Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylyl-Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hydrierten mono- und bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Nitro-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Alkanoyl-, Cyan- oder Trifluormethoxy gruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

oder den Rest der Formel

in dem

p die Zahlen 1 oder 2,

o die Zahl 2 oder, sofern Y^1 und Y^2 nicht gleichzeitig Stickstoffatome sind, auch die Zahl 1,

 Y^1 das Stickstoffatom, sofern R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, oder das Kohlenstoffatom,

Y² das Stickstoffatom oder die Gruppe >CH-,

R⁵ ein freies Elektronenpaar, wenn Y¹ das Stickstoffatom darstellt, oder, wenn Y¹ das Kohlenstoffatom darstellt, das Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die Hydroxy-, Cyan-, Aminocarbonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl- oder Aminocarbonylaminogruppe oder eine am Aromaten gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Trifluor-methyl-, Hydroxy-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituierte Phenylmethyl- oder Phenylgruppe,

 ${\tt R}^6$ das Wasserstoffatom oder, sofern ${\tt Y}^1$ kein Stickstoffatom ist, auch zusammen mit ${\tt R}^5$ eine zusätzliche Bindung,

 ${\bf R}^7$ das Wasserstoffatom oder, sofern ${\bf Y}^1$ kein Stickstoffatom ist und ${\bf R}^5$ und ${\bf R}^6$ zusammen eine zusätzliche Bindung darstellen, auch zusammen mit ${\bf R}^N$ die 1,4-Butadienylengruppe,

ERSATZBLATT (REGEL 26)

 $R^{\mbox{\scriptsize N}}$ das Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die in $\omega\text{-Stellung}$

durch eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Hydroxy-,
Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Piperidinyl-, Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Hexahydro-1H-1-azepinyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Acetylamino-,
Cyan-, Aminocarbonylamino- oder AlkylaminocarbonylaminoGruppe monosubstituiert oder durch Phenyl-, Pyridinyloder Diazinyl-Gruppen mono- oder disubstituiert sein
kann, wobei diese Substituenten gleich oder verschieden
sind,

eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Cyan-, Amino-, Benzoylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Phenylalkoxycarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Dialkylaminocarbonylamino-, N-(Aminocarbonyl) -N-alkylamino-, N-(Alkylaminocarbonyl) -N-alkylamino-, N-(Alkylaminocarbonyl)-N-phenylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, [N-Phenyl(alkylamino)]carbonylamino-, N-(Phenylaminocarbonyl)-N-alkylamino-, N-(Phenylaminocarbonyl)-N-phenylamino-, Benzoylaminocarbonylamino-, Phenylalkylaminocarbonylamino-, Pyridinylaminocarbonylamino-, N-(Aminocarbonyl) -N-phenylamino-, N-(Alkylaminocarbonyl) -N-phenylamino-, N-(Aminocarbonylaminocarbonyl)-N-phenylamino-, N-(Pyridinyl)-N-(aminocarbonyl)amino-, N-(Pyridinyl)-N-(alkylaminocarbonyl)amino-, Phenylamino-, Pyridinylamino-, Diazinylamino- oder 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl- Gruppe,

einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaza- oder S,S-Dioxido-thiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sein und

ein oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten können.

an einem der Stickstoffatome durch eine Alkyl-, Alkanoyl-, Hydroxycarbonylalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Phenylalkoxycarbonylalkyl-, Phenylmethyl- oder Phenylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine Methyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenylyl-, Thienyl-, Pyridinyl- oder Diazinyl-Gruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und wobei an die vorstehend erwähnten Heterocyclen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome zusätzlich eine Alkylengruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen angefügt oder eine olefinischen Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten Heterocyclen mit einem Thiophen-, Benzol-, Pyridin-, Chinolin- oder Diazin-Ring kondensiert sein kann,

oder, sofern Y^1 kein Stickstoffatom ist und R^5 und R^6 zusammen eine zusätzliche Bindung darstellen, R^N zusammen mit R^7 auch die 1,4-Butadienylengruppe oder,

sofern Y¹ ein Kohlenstoffatom darstellt, RN zusammen mit R⁵ unter Einschluß von Y¹ auch eine Carbonylgruppe oder einen gesättigten oder einfach ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen 1,3-Diaza-Heterocyclus, der benachbart zu einem Stickstoffatom ein oder zwei Carbonylgruppen im Ring enthalten kann und, falls er ungesättigt ist, an der Doppelbindung auch benzokondensiert und an einem der Stickstoffatome durch eine Methyl-, Aminocarbonyl-, Hydroxycarbonylalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Phenylalkoxycarbonylalkyl-, Phenyl-methyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann,

wobei die in den unter $R^{\mathbb{N}}$ erwähnten Resten enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinyl-Gruppen sowie die thieno-, benzo-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methylgruppen, Nitro-, Methoxy-, Ethoxy-, Methylsulfonylamino-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Hydroxyalkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Methylaminocarbonylamino-, Acetyl-, Cyan- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di-, oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

und die in den vorstehenden Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können,

darstellen,

- X das Sauerstoffatom oder 2 Wasserstoffatome,
- Z die Methylengruppe oder die Gruppe -NR1-, in der
 - R¹ das Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,
- R¹¹ das Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Methoxycarbonyl-gruppe
- n die Zahlen 1 oder 2 oder, sofern m die Zahl 1 ist, auch die Zahl 0,

m die Zahlen 0 oder 1,

R² eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl-, 1H-Indol-3-yl-, 1-Methyl-1H-indol-3-yl-, 1-Formyl-1H-indol-3-yl-, 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-1H-indol-3-yl, 4-Imidazolyl-, 1-Methyl-4-imidazolyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl- oder Chinolinylgruppe,

wobei die genannten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chloroder Bromatome, durch verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Allyl-, Vinyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, 1-Methylethoxy-, Dimethylami-noethoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Aminocarbonyl-, Methylamino-carbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Acetyl-, Cyan-, Methylsulfonyloxy- oder Trifluormethoxygruppen, durch Tetrazolyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Thiazolyl- oder Furylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

A eine Bindung oder den über die Carbonylgruppe mit der ${\rm NR}^3{\rm R}^4\text{-Gruppe der allgemeinen Formel (I) verknüpften zweiwertigen Rest der Formel}$

in dem

 ${\tt R}^{\tt 8}$ und ${\tt R}^{\tt 9}$ zusammen eine n-Propylengruppe oder

 \mathbb{R}^8 das Wasserstoffatom oder die Methylgruppe und

 R^9 das Wasserstoffatom oder eine unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung

durch eine Hydroxy-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Hydroxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminoiminomethylamino-, Aminocarbonylamino-, Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituiert sein kann, wobei die Phenylund Pyridinylgruppe ihrerseits im Kohlenstoffgerüst
durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-,
Acetylamino-, Aminocarbonyl- oder Cyangruppe substituiert sein können und wobei in den für R⁹ genannten Gruppen enthalene Hydroxy-, Amino- und Guanidinogruppen mit
einem Schutzrest, beispielsweise dem Phenylmethoxycarbonyl- oder tert.Butyloxycarbonylrest, substituiert sein
können,

darstellen,

R³ das Wasserstoffatom,

eine in ω-Stellung gegebenenfalls durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Methylamino-, Dimethyl-amino-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetyl-amino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl oder4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten Phenyl- und Pyridinylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chloroder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Trifluor-methyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-oder Cyangruppe substituiert sein können,

 \mathbb{R}^4 das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen

oder \mathbb{R}^3 und \mathbb{R}^4 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel

$$R^{12}$$
 $CH_2)_r$
 $CR^{13}R^{14}$
 R^{10}
 R^{10}

in dem

 Y^3 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^{12} ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

r die Zahlen 0, 1 oder 2,

q die Zahlen 0, 1 oder 2,

mit der Maßgabe, daß die Summe der für r und q genannten Zahlen 0, 1, 2 oder 3 beträgt

R¹⁰ das Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Dial-kylamino-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylamino-alkyl-, Phenylaminocarbonylamino-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylmethyl-, Carboxymethyl- oder Carboxy-Gruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonyl-Gruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Methoxy-, Hydroxy-, ω -(Dialkylamino)- alkyl-, ω -(Dialkylamino)hydroxyalkyl- oder Alkanoylgruppen

mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine über ein Stickstoffatom gebundene 1,3-Dihydro-2-oxo-2H-imidazolyl-, 2,4(1H,3H)-Dioxopyrimidinyl- oder 3,4-Di-hydro-2(1H)-oxopyrimidinyl-Gruppe, die jeweils durch eine Phenylgruppe substituiert oder an der Doppelbindung mit einem Benzol-, Pyridin- oder Diazin-Ring kondensiert sein kann,

eine 5- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 4- bis 7-gliedrige Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 7-bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind und

durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkanoyl-, Dialkylamino-, Phenylcarbonyl-, Carboxyalkanoyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl- oder Alkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil, Alkylsulfonyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe oder durch eine im Ring gegebenenfalls alkylsubstituierte Azacycloalkylcarbonyl- oder Diazacycloalkylcarbonyl-Gruppe substituiert sein können,

wobei die in diesen Substituenten enthaltenen alicyclischen Reste 3 bis 7 Ringglieder und die heteroalicyclischen Reste jeweils 4 bis 7 Ringglieder umfassen und

der vorstehend genannte Phenylcarbonyl-Rest durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Aminooder Acetylaminogruppe substituiert sein kann, oder R^{10} zusammen mit R^{12} und Y^3 einen 4- bis 6-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH- oder -N(CH $_3$) - ersetzt sein kann,

wobei ein an ein Stickstoffatom innerhalb der Gruppe R¹⁰ gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest, beispielsweise den Phenylmethoxycarbonyl- oder tert.Butyl-oxycarbonylrest, ersetzt sein kann,

 R^{12} ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, der in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl- oder 4-Methyl-1-piperazinyl-Gruppe substituiert sein kann,

eine Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonyl-, die Cyan- oder Aminocarbonylgruppe oder ein freies Elektronenpaar, wenn Y^3 ein Stickstoffatom darstellt, und

 ${\ensuremath{\mathbb{R}}}^{13}$ und ${\ensuremath{\mathbb{R}}}^{14}$ jeweils ein Wasserstoffatom oder,

sofern Y^3 ein Kohlenstoffatom ist, R^{12} zusammen mit R^{14} auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, wobei R^{10} wie vorstehend erwähnt definiert ist und R^{13} ein Wasserstoffatom darstellt, oder,

sofern Y^3 ein Kohlenstoffatom ist, R^{12} zusammen mit R^{14} auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und R^{10} zusammen mit R^{13} und der eingeschlossenen Doppelbindung einen partiell hydrierten oder aromatischen fünf-oder sechsgliedrigen, mono- oder bicyclischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der ein oder zwei Stickstoffatome enthält,

darstellen.

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkyl-

ERSATZBLATT (REGEL 26)

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

gruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 3 Kohlenstoffatome umfassen können und

alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Cycloalkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 5 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine besonders zu erwähnende Untergruppe von besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

A, R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Z sowie m und n wie vorstehend für die besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I erwähnt definiert sind und

R eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte unverzweigte Alkylaminogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung

durch eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder (4-Biphenylyl)-Gruppe,

durch eine 1H-Indol-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimida-zol-1-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 1,3-Dihydro-4-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 3,4-Dihydro-5-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-6-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- oder 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-Gruppe,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder zwei Stickstoffatome enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch eine Alkylgruppe substituiert sein kann,

oder durch einen Pyridinyl-Rest substituiert sein kann,

wobei sowohl an die 5-gliedrigen heteroaromatischen monocyclischen Ringe als auch an den Pyridinyl-Rest jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

wobei die vorstehend für die Substitution der Alkylaminogruppen in ω -Stellung genannten Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylyl-Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hydrierten mono- und bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Nitro-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Alkanoyl-, Cyan- oder Trifluormethoxygruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

bedeutet,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkyl-gruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 3 Kohlenstoffatome umfassen können.

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine weitere besonders zu erwähnende Untergruppe von besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

WO 98/11128 PCT/EP97/04862 - 54 -

 R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Z sowie m und n wie vorstehend für die erstgenannte besonders bevorzugte Untergruppe definiert sind,

R eine unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die in $\omega\text{-Stellung}$

durch eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder (4-Biphenylyl)-Gruppe,

durch eine 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 1,3-Di-hydro-2H-2-oxoimidazol-1-yl- oder 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopy-rimidin-3-yl-Gruppe, wobei die beiden letztgenannten Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch eine Phenyl-, Pyridinyl-oder Diazinyl-Gruppe substituiert sein können,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder zwei Stickstoffatome enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch eine Alkylgruppe substituiert sein kann,

oder durch einen Pyridinyl-Rest substituiert sein kann,

wobei sowohl an die 5-gliedrigen heteroaromatischen monocyclischen Ringe als auch an den Pyridinyl-Rest jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

wobei die vorstehend für die Substitution der Alkylgruppen in ω -Stellung genannten Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylyl-Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hydrierten mono- und bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst zusätz-

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

lich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Nitro-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Pro-pionylamino-, Alkanoyl-, Cyan- oder Trifluormethoxygruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und A die Einfachbindung bedeuten,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkyl-gruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 3 Kohlenstoffatome umfassen können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R eine unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die in $\omega\text{-Stellung}$

durch eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder (4-Biphenylyl)-Gruppe, wobei die vorstehend genannten aromatischen Reste zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können,

durch eine 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, Pyridinyl-, 1H-Indol-3-yl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe substituiert ist,

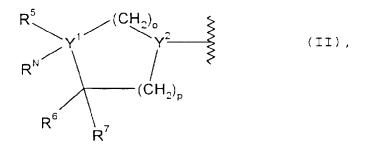
oder eine gegebenenfalls am Stickstoffatom zusätzlich durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte unverzweigte Alkyl- aminogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung

durch eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,

durch eine Phenylgruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Nitro-, Methoxy-, Trifluor-methyl-, Hydroxy-, Amino- oder Acetylaminogruppen mono-oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

durch eine 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, Pyridinyl-, 1H-Indol3-yl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe substituiert
ist,

oder den Rest der Formel



in dem

p die Zahlen 1 oder 2,

o die Zahl 2 oder, sofern Y^1 und Y^2 nicht gleichzeitig Stickstoffatome sind, auch die Zahl 1,

 Y^1 das Stickstoffatom, sofern R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, oder das Kohlenstoffatom,

 Y^2 das Stickstoffatom oder die Gruppe >CH-,

 \mathbb{R}^5 ein freies Elektronenpaar, wenn \mathbb{Y}^1 das Stickstoffatom darstellt, oder, wenn \mathbb{Y}^1 das Kohlenstoffatom darstellt, das Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, die Cyan- oder Phenylgruppe,

 ${\tt R}^6$ das Wasserstoffatom oder, sofern ${\tt Y}^1$ kein Stickstoffatom ist, auch zusammen mit ${\tt R}^5$ eine zusätzliche Bindung,

 ${\bf R}^7$ das Wasserstoffatom oder, sofern ${\bf Y}^1$ kein Stickstoffatom ist und ${\bf R}^5$ und ${\bf R}^6$ zusammen eine zusätzliche Bindung darstellen, auch zusammen mit ${\bf R}^N$ die 1,4-Butadienylengruppe,

 $R^{\rm N}$ das Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die in $\omega\text{-Stellung}$

durch eine oder zwei Phenyl- oder Pyridinyl-Gruppen, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

oder durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sein kann,

eine Phenylgruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methylgruppen, Nitro-, Methoxy-, Ethoxy-, Trifluor-methyl-, Hydroxy- oder Cyangruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder eine durch eine Methylendioxy-gruppe substituierte Phenylgruppe,

eine 2-Pyridinyl- oder 4-Pyridinylgruppe,

eine Amino-, Benzoylamino-, Aminocarbonyl-, Methylamino-carbonyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Methylaminocarbonylamino-, N-(Aminocarbonyl)-N-methylamino-, N-(Methylaminocarbonyl)-N-methylamino-, N-(Methylamino-, N-(Methylamino-, N-(Methylami-

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

nocarbonyl)-N-phenylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, [N-Phenyl (methylamino)] carbonylamino-, N-(Phenylaminocarbonyl)-N-methylamino-, N-(Phenylaminocarbonyl)-N-phenylami-no-, Benzoylaminocarbonylamino-, N-(Aminocarbonyl)-N-phenylamino-Gruppe oder eine im Phenylring gegebenenfalls durch eine Aminocarbonylamino- oder Methylsulfonylamino-gruppe substituierte Phenylaminogruppe,

eine 1,3-Dihydro-4-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, eine 1,3-Dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl-, 1,3,3a,4,5,6,7,7a-Octahydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-vl-, 1H-Indol-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-, 1,3(2H)-Dioxo-1H-isoindol-2-yl-, 1H-Benzimidazol-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 2(3H)-Oxobenzoxazol-3-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-d]pyrimidin-3-yl-, 2,3,4,5-Tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrido[2,3-d]pyrimidin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-Octahydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 2,4-Dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl-, 1,3-Dihydro-5-methyl-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl-, 2,5-Dioxo-4-phenylimidazolidin-1-yl-, 2,5-Dioxo-4-(phenylmethyl)-imidazolidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2,2-dioxido-2,1,3benzothiadiazin-3-yl-, 1,3-Dihydro-4-(4-biphenylyl)-2(2H)oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-4-(2-naphthyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-4,5-diphenyl-2(2H)-oxoimidazol-1yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 4-Phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-1-yl-, 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrido[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrido[4,3-d]pyrimidin-3-yl- oder 2,3-Dihydro-4(1H)-oxochinazolin-3-yl- Gruppe,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen an einem der Stickstoffatome durch eine Methoxycarbonylmethylgruppe substituiert sein können und/oder

die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst und/oder an den in diesen Gruppen enthaltenen Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Phenyl-, Phenylmethyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Hydroxyethylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl- oder (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und eine Mehrfachsubstitution mit den drei letztgenannten Substituenten ausgeschlossen ist,

oder, sofern Y 1 kein Stickstoffatom ist und R 5 und R 6 zusammen eine zusätzliche Bindung darstellen, R N zusammen mit R 7 auch die 1,4-Butadienylengruppe,

oder, sofern \mathbf{Y}^1 ein Kohlenstoffatom darstellt, \mathbf{R}^N zusammen mit \mathbf{R}^5 unter Einschluß von \mathbf{Y}^1 auch eine Carbonylgruppe oder einen gesättigten oder einfach ungesättigten fünf- oder sechsgliedrigen 1,3-Diaza-Heterocyclus,

der benachbart zu einem Stickstoffatom eine Carbonylgruppe im Ring enthalten kann,

an einem der Stickstoffatome durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann

und, falls er ungesättigt ist, an der Doppelbindung auch benzokondensiert sein kann.

darstellen,

- X das Sauerstoffatom oder 2 Wasserstoffatome,
- Z die Methylengruppe oder die Gruppe -NR¹-, in der
 - R1 das Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,

R¹¹ das Wasserstoffatom, eine Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-oder eine Methylgruppe,

- n die Zahl 1 und m die Zahl 0 oder
- n die Zahl 0 und m die Zahl 1,

R² eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl-, 1H-Indol-3-yl-, 1-Methyl-1H-indol-3-yl-, 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-1H-indol-3-yl, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, Thiazolyl- oder Alkylthiazolylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoff-atomen im Alkylteil, eine Pyridinyl- oder Chinolinylgruppe,

wobei die vorstehend genannten Phenyl- und Naphthylreste durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch verzweigte oder unverzeigte Alkylgruppen mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, durch Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, durch Vinyl-, Allyl-, Trifluormethyl-, Methylsulfonyloxy-, 2-(Dimethylamino)ethoxy-, Hydroxy-, Cyan-, Nitro- oder Aminogruppen, durch Tetrazolyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Thiazolyl-oder Furylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können und eine Mehrfachsubstitution mit den fünf letztgenannten Substituenten ausgeschlossen ist,

A eine Bindung oder den über die Carbonylgruppe mit der Gruppe $-NR^3R^4$ der Formel (I) verknüpften zweiwertigen Rest der Formel

in dem

 R^8 und R^9 zusammen eine n-Propylengruppe oder

 R^8 das Wasserstoffatom oder die Methylgruppe und

R⁹ das Wasserstoffatom oder eine unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

die in ω -Stellung durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Aminoiminomethylamino- oder Aminocarbonylaminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend genannten Substituenten ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest, beispielsweise den Phenylmethoxycarbonyl- oder tert.Butyloxycarbonylrest, ersetzt sein kann,

darstellen.

R³ das Wasserstoffatom oder

eine in ω -Stellung gegebenenfalls durch eine Amino-, Methyl-amino-, Dimethylamino- oder 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-Gruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

R4 das Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe

oder \mathbb{R}^3 und \mathbb{R}^4 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel

$$R^{12}$$
 $(CH_2)_q$
 $(CH_2)_q$
 R^{10}
 (IV)

in dem

 Y^3 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^{12} ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

r die Zahl 1,

q die Zahl 1,

R¹⁰ das Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Dialkylamino-, Amino-alkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Phenylamino-carbonylamino-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylmethyl-, Carboxymethyl- oder Carboxy-Gruppe oder eine Cycloalkyl-gruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring,

eine Benzoyl-, Pyridinylcarbonyl-, Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Acetyl-, Methyl-, Ethyl- oder Methoxygruppe oder durch eine im Alkylrest gegebenenfalls hydroxysubstituierte Dimethylaminoalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylrest substituiert sein können,

eine über ein Stickstoffatom gebundene 1,3-Dihydro-2-oxo-2H-imidazolyl-Gruppe, die an der Doppelbindung mit einem Benzol- oder Pyridinring kondensiert sein kann,

ERSATZBLATT (REGEL 26)

eine 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(Dimethylamino)-1piperidinyl-, 4-Piperidinyl- oder 4-Morpholinylgruppe, wobei das Stickstoffatom der 4-Piperidinylgruppe durch eine
Alkanoyl- oder Alkylgruppe mit jeweils 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine Benzoyl-, Methylsulfonyl-, 3-Carboxypropionyl-, Cyclopropylmethyl-, Alkoxycarbonylmethyloder Carboxymethylgruppe oder durch einen Schutzrest, beispielsweise die Phenylmethoxycarbonyl- oder tert.Butyloxycarbonylgruppe, substituiert sein kann, eine Hexahydro-1H1-azepinyl-, 8-Methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl-, 4Alkyl-1-piperazinyl-, Hexahydro-4-alkyl-1H-1,4-diazepin-1yl-, 1-Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe,

oder

 R^{10} zusammen mit R^{12} und Y^3 einen 5-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH- oder -N(CH₃)- ersetzt sein kann,

 R^{12} ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, der in ω -Stellung durch eine 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl- oder 4-Methyl-1-piperazinyl-Gruppe substituiert sein kann,

eine Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonyl- oder die Cyangruppe,

ein freies Elektronenpaar, wenn \mathbf{Y}^3 ein Stickstoffatom darstellt, und

R¹³ und R¹⁴ jeweils ein Wasserstoffatom oder,

sofern Y^3 ein Kohlenstoffatom ist, R^{12} zusammen mit R^{14} auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, wobei R^{10} wie vorstehend erwähnt definiert ist und R^{13} ein Wasserstoffatom darstellt, oder,

sofern Y^3 ein Kohlenstoffatom ist, R^{12} zusammen mit R^{14} auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und R^{10} zusammen mit R^{13} und der eingeschlossenen Doppelbindung eine über den Fünfring ankondensierte Indolgruppe

darstellen,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 3 Kohlenstoffatome umfassen können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

Eine besonders zu erwähnende Untergruppe von ganz besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

A, R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Z sowie m und n wie vorstehend für die ganz besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I erwähnt definiert sind und

R eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte unverzweigte Alkylaminogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung

durch eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,

durch eine Phenylgruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Nitro-, Methoxy-, Trifluor-methyl-, Hydroxy-, Amino- oder Acetylaminogruppen mono-oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

durch eine 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, Pyridinyl-, 1H-Indol-3-yl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe substituiert ist,

darstellt,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Eine weitere besonders zu erwähnende Untergruppe von ganz besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

 R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Z sowie m und n wie vorstehend für die erstgenannte besonders bevorzugte Untergruppe definiert sind,

R eine unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die in $\omega\text{-Stellung}$

durch eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder (4-Biphenylyl)-Gruppe, wobei die vorstehend erwähnten aromatischen Reste durch ein Fluor-, Chloroder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können,

oder durch eine 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, Pyridinyl-, 1H-Indol-3-yl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe substituiert ist,

und A die Einfachbindung bedeuten,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen seien beispielsweise folgende genannt:

- (1) $1-[N^2-[N-[[[2-(2-Methoxyphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (2) $1-[N^2-[N-[[[2-(3-Methoxyphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3.5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (3) $1-[N^2-[N-[[[2-(2,5-Dimethoxyphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (4) $1-[N^2-[N-[[[2-(3-Methoxyphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-arginyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (5) $1-[N^2-[N-[[[2-(2,3-dimethoxyphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (6) $1-[N^2-[N-[[[2-(3-Methoxyphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D,L-tyrosyl]-D,L-lysyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin$
- (7) $1-[N^2-[N-[[[2-(3-Methoxyphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D,L-tyrosyl]-D,L-lysyl]-4-(4-piperidinyl)-piperazin$
- (8) $1-[N^2-[N-[[[2-(3,4-dihydroxyphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D,L-tyrosyl]-D,L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (9) $1-[N^2-[N-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (10) $1-[N^2-[N-[4-(3-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl] carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (11) $1-[N^2-[N-[[(2-Phenylethyl)amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$

- (12) $1-[N^2-[N-[[[2-(4-Methoxyphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (13) $1-[N^2-[N-[[[2-(3-Methoxyphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3-(1-naphthyl)-D-alanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (14) $1-[N^2-[N-[[[2-(3-Hydroxyphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (15) $1-[N^2-[N-[3-(3-Methoxyphenyl)-1-oxopropyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (16) 1- $[N^2-[N-[[[2-(3-Methoxyphenyl)ethyl]methylamino]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (17) 1- $[N^2-[N-(4-Phenyl-1-piperazinyl)carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (18) 1- $[N^2-[N-[4-(2-Methylphenyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (19) $1-[N^2-[N-[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (20) $1-[N^2-[N-[[[2-(3-Methoxyphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-dichlor-D,L-tyrosyl]-D,L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (21) $1-[N^2-[N-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl] carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin$
- (22) $1-[N^2-[N-(4,4-Diphenyl-1-piperidinyl) carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$

- (23) $1-[N^2-[N-(4-Phenyl-1-piperidinyl) carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (24) $1-\{N^2-[N-[4-(4-Fluorphenyl)-1-oxobutyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (25) $1-[N^2-[N-[4,4-Diphenyl-1-oxobutyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (26) $1-[N^2-[N-[4-Cyclohexyl-1-oxobutyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (27) $1-[N^2-[N-[4-(4-Acetylaminophenyl)-1-oxobutyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (28) $1-[N^2-[N-(4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-3,5-dichlor-D,L-tyrosyl]-D,L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (29) $1-[N^2-[N-[4-[3-(Trifluormethyl)phenyl]-1-piperazinyl]-carbonyl]-3,5-dibrom-D,L-tyrosyl]-D,L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (30) $1-[N^2-[N-[4-(2-Chlorphenyl)-1-piperazinyl] carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- $(31) \qquad 1-[N^2-[N-[4-(3,4-Methylendioxyphenyl)-1-piperazinyl]-carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-pi-perazin$
- (32) $1-[N^2-[N-(4-Methyl-1-piperazinyl) carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (33) $1-[N^2-[N-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$

```
(34) 1-[N^2-[N-[4-(4-Pyridinyl)-1-piperazinyl] carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
```

(35)
$$1-[N^2-[N-[4-(2-Pyridinyl)-1-piperazinyl] carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$$

(36)
$$1-[N^2-[N-[4-(Diphenylmethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$$

(37)
$$1-[N^2-[N-[4-(Phenylmethyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$$

(38)
$$1-[N^2-[N-[4-(4-Nitrophenyl)-1-piperazinyl] carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$$

(39)
$$1-[N^2-[N-[4-(Ethoxycarbonyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$$

(40)
$$1-[N^2-[N-[[[3-(2-Methoxyphenyl)propyl]amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$$

(41)
$$1-[N^2-[N-[[[2-(3-Bromphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$$

(42)
$$1-[N^2-[N-[[[2-(3-Nitrophenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$$

(43)
$$1-[N^2-[N-[[[2-(3-Acetylaminophenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$$

(44) 1-
$$[N^2-[N-[[[2-(3-Bromphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N^6-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$$

(45)
$$1-[N^2-[N-[(1,2,4,5-Tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-yl)carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$$

- (46) $1-[N^2-[N-[[[2-[3-(Trifluormethyl)phenyl]ethyl]amino]-carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (47) $1-[N^2-[N-[[[2-(3-Fluorphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (48) $1-[N^2-[N-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl] carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-fluorphenyl)-piperazin$
- (49) 1- $[N^2-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[(2-phenylethyl)amino]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (50) $1-[N^2-[N-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (51) 1- $[N^2-[N-[4-(3-Methoxyphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pi-peridinyl]$ carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (52) $1-[N^2-[N-[4-(2-Methoxyphenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-pi-peridinyl] carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (53) $1-[N^2-[N-[(4-Biphenylyl)acetyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (54) $1-[N^2-[N-[4-(4-Bromphenyl)-1-oxobutyl]-3,5-dibrom-D-ty-rosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (55) $1-[N^2-[N-[4-(1H-Indol-3-yl)-1-oxobutyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (56) $1-[N^2-[N-(4,4-Diphenyl-1-piperidinyl) carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$

ERSATZBLATT (REGEL 26)

(57) $1-[N^2-[N-(4-0xo-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-8-yl) carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$

- (58) $1-[N^2-[N-[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-4-amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin$
- (59) $1-[N^2-[N-[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-4-amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (60) 1- $[N^2-[N-[4-(2-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-4-amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin$
- (61) $1-[N^2-[N-[4-(2-Chlorphenyl)-1-piperazinyl] carbonyl]-4-amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- $(62) \qquad 1-[N^2-[N-[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl] carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N^6-(1,1-dime-thylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(2-pyridinyl)-piperazin$
- (63) $1-[N^2-[N-[[[2-(2-Cyclohexyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (64) $1-[N^2-[N-[4-(2-Chlorphenyl)-1-piperazinyl] carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin$
- (65) 1-[N²-[N-[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin

```
(66) 1-[N^2-[N-[4-(Aminocarbonyl)-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
```

- (67) $1-[N^2-[N-[[[2-(1H-Indol-3-yl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (68) $1-[N^2-[N-[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl] carbonyl] -3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl] -4-(2-methoxyphenyl)-piperazin$
- (69) $1-[N^2-[N-[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]$ carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl}-L-lysyl]-4-(2-pyridinyl)-piperazin
- (71) $1-[N^2-[N-(4,4-Diphenyl-1-piperidinyl) carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(2-pyridinyl)-piperazin$
- (72) $1-[N^2-[N-[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]$ carbonyl]-3,5-dibrom-D,L-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- $(73) \qquad 1-[N^2-[N-\{4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl] carbonyl]-3,5-dibrom-D,L-phenylalanyl]-\\ N^6-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (74) $1-[N^2-[N-[4-(2,3-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl] carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (75) $1-[N^2-[N-[4-(3,5-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl] carbonyl] 3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$

(76) 1- $[N^2-[N-[4-(2-Cyanphenyl)-1-piperazinyl]]$ carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

- $(77) \qquad 1-[N^2-[N-(4-0xo-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-8-yl)carbonyl]-3,5-dibrom-D,L-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-py-ridinyl)-piperazin$
- $(78) \qquad 1-[N^2-[N-(4-0xo-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4,5]dec-8-yl)carbonyl]-3,5-dibrom-D,L-phenylalanyl]-N^6-(1,1-dimethyl-ethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (79) $1-[N^2-[N-[4-[4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]-1-piperazinyl] carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- $(80) \qquad 1-[N^2-[N-[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl] carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N^6-(1,1-di-methylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (81) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenz-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-py-ridinyl)-piperidin
- (82) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenz-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-py-ridinyl)-piperazin
- (83) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (84) 1-[N-[[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-pipe-ridinyl]carbonyl]-3-(trifluormethyl)-D,L-phenylalanyl]-4-[1-(1-methylethyl)-4-piperidinyl]-piperidin
- (85) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenz-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-phenylpiperazin

- (86) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[{4-(1,3-dihydro-6-methyl-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (87) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[{4-(1,3-dihydro-5-methyl-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (88) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-5,6-dichlor-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylala-nyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (89) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-3-(methoxycar-bonylmethyl)-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl]-1-piperidinyl}carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (90) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-piperidinyl)-piperidin
- (91) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3,3a,4,5,6,7,7a-octahydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phe-nylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (92) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(benzoylamino)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (93) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(aminocarbonyl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (94) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(4-Oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4,5]dec-8-yl)carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (95) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(benzoylamino)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

- (96) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-6-methyl-2(2H)-oxo-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-py-ridinyl)-piperazin
- (97) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-5-methyl-2(2H)-oxo-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-py-ridinyl)-piperazin
- (98) 3,5-Dibrom- N^2 -[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosinamid
- (99) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-methylpiperazin
- (100) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)piperazin
- (101) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-phenylpiperazin
- (102) 3,5-Dibrom- N^2 -[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-N,N-diethyl-D-tyrosinamid
- (103) 3,5-Dibrom- N^2 -[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-N-[(4-(dimethylamino)butyl]-D-tyrosinamid
- (104) 1-[3-Brom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (105) 1-[3-Brom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (106) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(1,1-dimethylethoxy-carbonyl)-4-piperidinyl]piperazin

- (107) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(4-cyan-4-phenyl-1-piperidi-nyl)carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (108) 1-[3,5-Dibrom-N-[(4-oxo-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro-[4,5]dec-8-yl)carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (109) 1-[3,5-Dibrom-N-[(4-cyan-4-phenyl-1-piperidinyl)carbo-nyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (110) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenz-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(2-py-ridinyl)-piperazin
- (111) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenz-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(2-py-rimidinyl)-piperazin
- (112) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(2-pyridinyl)-piperazin
- (113) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenz-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4(pyrazinyl)-piperazin
- (114) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(4-oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4,5]dec-8-yl)carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(2-pyridinyl)-piperazin
- (115) 1-[3,5-Dibrom-N-[(4-oxo-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro-[4,5]dec-8-yl)carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(2-pyridinyl)-piperazin
- (116) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (117) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

- (118) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(aminocarbonyl)-1-piperidinyl]car-bonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (119) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(4-oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4,5]dec-8-yl)carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(pyrazinyl)-pi-perazin
- (120) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(2-pyrimidinyl)-piperazin
- (121) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxo-imidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (122) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxo-imi-dazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylala-nyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (123) cis-1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimi-dazol-1-yl)-1-cyclohexyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (124) trans-1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzi-midazol-1-yl)-1-cyclohexyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (125) 1-[N-[[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-pi-peridinyl]carbonyl]-3,5-dimethyl-D,L-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (126) 1-[N-[[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-pi-peridinyl]carbonyl]-3,5-dimethyl-D,L-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin

- (127) 1-[N-[[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-pi-peridinyl]carbonyl]-3,5-dimethyl-D,L-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (128) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenz-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-fluorphenyl)-piperazin
- (129) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(pyrazinyl)-piperazin
- (130) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenz-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(2-methoxyphenyl)-piperazin
- (131) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(4-oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4,5]dec-8-yl)carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(2-methoxyphenyl)-piperazin
- (132) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(4-oxo-1-phenyl-1,3,8-triaza-spiro[4,5]dec-8-yl)carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-fluorphenyl)-piperazin
- (133) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(2-methoxyphenyl)-pi-perazin
- (134) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenz-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidinyl)-piperazin
- (135) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidinyl)-piperazin
- (136) 1-[N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

- 79 -

- (137) 1-[4-Amino-N-[[4-(1H-benzimidazol-1-yl)-1-piperidi-nyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (138) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3(2H)-dioxo-1H-isoindol-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (139) 1- $[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxoimida-zo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-N^6-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (140) 1- $[N^2-[3,5-Dibrom-N-[4-(2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]$ carbonyl]-D-tyrosyl]- $N^6-(1,1-dimethyl-ethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (141) 1- $[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxoimida-zo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (142) 1- $[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,4(1H,3H)-dioxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (143) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (144) 1-[3,5-Dibrom-N-[(4'(3'H)-oxospiro[piperidin-4,2'(1'H)-chinazolin]-1-yl)carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (145) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo-[4,5-b]pyridin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin

- (146) 1-[N-[[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-pi-peridinyl]carbonyl]-D,L-3-(4-pyridinyl)alanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (147) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxo-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenyl-alanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (148) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (149) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (150) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-5-(methoxycarbonyl)-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (151) 1-{3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-5-(hydroxycarbonyl) 2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (152) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxo-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (153) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-5-phenyl-2(2H)-oxo-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (154) 1- $[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$

- (155) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-fluorphenyl)-pi-perazin
- (156) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(2-fluorphenyl)-pi-perazin
- (157) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenz-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(2-fluorphenyl)-piperazin
- (158) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(phenylaminocarbonylamino)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (159) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[N-(aminocarbonyl)-N-phenyl-amino]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (160) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(aminocarbonylamino)-1-piperidi-nyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (161) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenz-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-py-rimidinyl)-piperazin
- (162) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[2(3H)-oxobenzoxazol-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (163) 1-[N-[[4-(Aminocarbonylamino)-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (164) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(phenylaminocarbonylamino)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

```
(165) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyrimidinyl)-piperazin
```

- (166) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(methylaminocarbonylamino)-1-pipe-ridinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (167) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[N-(aminocarbonyl)-methylamino]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (168) 1- $[N^2-[N-[[4-(Aminocarbonylamino)-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N^6-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin$
- (169) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(3-pyridinyl)-piperazin
- (170) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenz-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(3-pyridinyl)-piperazin
- (171) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(phenylaminocarbonylamino)-1-pi-peridinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (172) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(phenylaminocarbonylamino)-1-pi-peridinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (173) 1-[2,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (174) 1-[2,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (175) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[N-(aminocarbonyl)-N-phenylamino]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

- (176) 1- $[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(methylaminocarbonylamino)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-N^6-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin$
- (177) 1- $[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-[N-(aminocarbonyl)methylamino]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-N^6-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin$
- (178) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[N-(methylaminocarbonyl)-methylami-no]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (179) 1- $[N^2-[N-[[4-(Aminocarbonylamino)-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin$
- (180) 1- $[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-[N-(methylaminocarbonyl)methyl-amino]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-N^6-(1,1-dimethyl-ethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin$
- (181) 1- $[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-[N-(aminocarbonyl)methylamino]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin$
- (182) 1- $[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-[N-(methylaminocarbonyl)amino]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin$
- (183) 1- $[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-[N-(methylaminocarbonyl)methyl-amino]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin$
- (184) 1- $\{N^2-[N-[[4-[N-(Aminocarbonyl)phenylamino]-1-piperidinyl] carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin$

- (185) 1-[N-[[4-[N-(Aminocarbonyl)phenylamino]-1-piperidi-nyl]carbonyl]-4-amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridi-nyl)-piperidin
- (186) 1-[N-[[4-[N-(Aminocarbonyl)phenylamino]-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (187) 1-[N-[[4-[N-(Aminocarbonyl)phenylamino]-1-piperidinyl]-carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (188) 1- $[N^2-[N-[[4-[2(3H)-Oxobenzoxazol-3-yl]-1-piperidinyl]-$ carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]- $N^6-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-$ L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (189) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1H-indol-3-yl)-1-piperidi-nyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- $(190) \quad 1-[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimi-dazol-1-yl)-1-piperidinyl] carbonyl]-D-tyrosyl]-N^6-(1,1-di-methylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidinyl)-piperazin$
- (191) 1- $[N^2-[2,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenz-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]$ carbonyl]-D-phenylalanyl]- $N^6-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-pi-perazin$
- (192) 1-[N-[[4-[N-(Aminocarbonyl)phenylamino]-1-piperidinyl]-carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (193) 1-[3-Brom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-phenylpiperazin
- (194) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-cyclohexyl-4-pi-peridinyl)-piperazin

ERSATZBLATT (REGEL 26)

- $(195) \quad 1-[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimi-dazol-1-yl)-1-piperidinyl] carbonyl]-D-tyrosyl]-N^6-(1,1-dime-thylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin$
- (196) 1- $[N^2-[N-[[4-(2-Cyanphenyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N^6-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin$
- (197) 1- $[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimi-dazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4- (1-piperidinyl)-piperidin$
- (198) 1- $[N^2-[N-[[4-(2-Cyanphenyl)-1-piperazinyl]]]$ carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (199) 1-[3,5-Dichlor-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (200) 1-[3,5-Dichlor-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (201) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-6-hydroxy-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (202) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-morpholinyl)-piperidin
- (203) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(ethoxycarbonyl)-piperidin

- (204) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(dimethylamino)-piperidin
- (205) 1-[3-Brom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (206) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-pyrrolidinyl)-piperidin
- (207) 1-[3,5-Dibrom-N-[{4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(methoxycarbonyl)-4-phenylpiperidin
- (208) 1- $[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimi-dazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-L-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (209) 1- $[N^2$ -[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimi-dazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-L-tyrosyl]-D-lysyl]-4-<math>[4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (210) 1- $[N^2-[3,5-Dibrom-N-[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimi-dazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-D-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (211) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hydroxycarbonyl)-piperidin
- (212) 1- $[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimi-dazol-1-yl)-1-piperidinyl]$ carbonyl]-D-tyrosyl]- N^6 , N^6 -dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

- (213) 1- $[N^2-[3-Brom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin$
- (214) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-piperidinyl)-piperazin
- (215) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-piperidin
- (216) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxo-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)-piperidin
- (217) 1- $[N^2-[3-Brom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-N^6-(1,1-dimethylethoxy-carbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (218) 1- $[N^2-[3-Brom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (219) (R)-1-[2-[N-[[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-N-methylamino]-3-(3,5-dibrom-4-hydroxyphenyl)-propyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (220) (R)-1-[2-[N-[[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]amino]-3-(3,5-dibrom-4-hydroxyphenyl)-propyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (221) 1- $[N^2-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxo-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-N⁶, N⁶-dimethyl-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$

- $(222) \quad 3.5-Dibrom-N^2-[[4-(1.3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-N-[(2-[4-(1-piperidinyl)-1-pi-peridinyl]ethyl]-D-tyrosinamid$
- (223) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[5-[(4-morpholinyl)carbonyl]-1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (224) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[5-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbo-nyl]-1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (225) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (226) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochi-nazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-pi-peridinyl)-piperidin
- (227) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochi-nazolin-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-pi-peridinyl)-piperidin
- (228) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (229) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazo-[4,5-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (230) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochi-nazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-me-thyl-4-piperidinyl)-piperidin

- (231) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenyl-alanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (232) $1-[N^2-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-ly-syl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin$
- (233) $1-[N^2-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-ly-syl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (234) $1-[N^2-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin$
- (235) 1- $[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin$
- (236) 1- $[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxo-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]$ carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (237) 1-{N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (238) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (239) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxo-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

- (240) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (241) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (242) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (243) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (244) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimida-zol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-pi-peridinyl)-piperazin
- (245) (R) -1-[2-[N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrido[2,3-d]py-rimidin-3-yl)-1-piperidinyl] carbonyl] amino] <math>-3-(4-amino-3,5-di-bromphenyl)-propyl] -4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (246) (R,S)-1-[2-[(3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl)methyl]-4-[4-(1,3-dihydro-2(2H)oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- $(247) \quad 1-[N^2-[2,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)oxobenzimida-zol-1-yl)-1-piperidinyl] carbonyl] -D-phenylalanyl] -N^6-(1,1-dimethylethoxycarbonyl) -L-lysyl] -4-(4-pyridinyl)-piperidin$
- (248) 1- $[N^2-[3,5-Dibrom-N-[4-[2(3H)-oxobenzoxazol-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$

- 91 **-**

- (249) 1-[N-[[4-[N-(Aminocarbonyl)phenylamino]-1-piperidinyl]-carbonyl]-4-amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-[(1-piperidinyl)methyl]-piperidin
- (250) 1- $[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimi-dazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidinyl)-piperazin$
- (251) $1-[N^2-[2,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimi-dazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin$
- (252) $1-[N^2-[2,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimi-dazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-L-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin$
- (253) 1- $[N^2-[2,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimi-dazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (254) 1- $[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-[N-(Aminocarbonyl)phenylamino]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-N^6-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (255) $1-[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-[N-(Aminocarbonyl)phenylamino]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (256) 1- $[N^2-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxo-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]$ carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidinyl)-piperazin
- (257) 1-[N-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-glycyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

- (258) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(benzoylaminocarbonylamino)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (259) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(benzoylaminocarbonylamino)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (260) 1-[N-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]
 ß-alanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (261) 1-[N-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-N-methylglycyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (262) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[N-(phenylaminocarbonyl)-phenylamino)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-py-ridinyl)-piperazin
- (263) 1-[N-[[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-pi-peridinyl]carbonyl]-[3-(2-thienyl)-D-alanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (264) 4-Amino-3,5-dibrom-N²-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenz-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-N-methyl-N-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]-D-phenylalaninamid
- (265) 1-[N-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-glycyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (266) 1-[N-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxo-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-alanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

WO 98/11128 - 93 -

- (267) 1-[N²-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[N-(methylaminocar-bonyl)phenylamino]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-N⁶-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (268) 1-[N-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxo-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-alanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (269) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxochinolin-3-yl]-1-piperazinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (270) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxochinolin-3-yl]-1-piperazinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (271) 1- $[N^2-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[N-(methylaminocarbo-nyl)phenylamino]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-ly-syl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin$
- (272) 1- $[N^2-[4-(1,3-Dihydro-2(2H) oxobenzimidazol-1-yl)-1-pi-peridinyl]$ carbonyl]-1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-D-tryptyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (273) 1-[N-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxo-benzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-N-methylglycyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (274) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxochinoxalin-3-yl]-1-piperazinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-pi-perazin
- (275) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxochinoxalin-3-yl]-1-piperazinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

- (276) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[N-(aminocarbonyl)-N-(4-fluorphenyl)amino]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (277) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenz-imidazol-1-yl)-4-methyl-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (278) 1- $[N^2-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-4-methyl-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenyl-alanyl]-N^6-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin$
- (279) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenz-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[3-dimethylamino)propyl]-piperidin
- (280) 1- $[N^2-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-4-methyl 1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenyl-alanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin$
- (281) 1-[N-[[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-pi-peridinyl]carbonyl]-D-tryptyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (282) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochi-nazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidinyl)-piperazin
- (283) $1-[N^2-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxochinolin-3-yl]-1-piperazinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin$
- (284) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidinyl)-piperazin

- 95 -

```
(285) (R,S)-1-[2-[(3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl)methyl]-
 4-[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]-
 1,4-dioxobutyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
(286) 3,5-Dibrom-N^2-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-
1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-N-[2-(4-methyl-1-piperazi-
nyl)ethyl]-D-tyrosinamid
                       1 - [N^2 - [3, 5 - Dibrom - N - [4 - (1, 3 - dihydro - 2(2H) - oxobenzimi - (2H) - o
dazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-
4-(4-pyridinyl)-piperazin
 (288) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(7,9-dihydro-6,8-dioxo-1H-purin-
9-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-pi-
peridin
 (289) (R,S)-1-[2-[(3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl)methyl]-
4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-
1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
(290) (R,S)-1-[2-[(3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl)methyl]-
4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-
1,4-dioxobutyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
```

- (291) (R,S)-1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-4-oxobutyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (292) (R)-1-[3-(3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl)-2-[N-[[4-(3,4-di-hydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]ami-no]propyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (293) 1-[N⁶-Acetyl-N²-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

- (294) 1- $[N^2-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-N⁶, N⁶-dimethyl-L-lysvl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (295) 1- $[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-N⁶, N⁶-dimethyl-L-ly-syl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (296) (R,S)-1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-4-oxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (297) (R)-1-[3-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-2-[N-[[4-(1,3-di-hydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbo-nyl]amino]propyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (298) (R)-1-[3-(4-Amino-3-bromphenyl)-2-[N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]ami-no]propyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (299) (R)-1-[3-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-2-[N-[[4-(3,4-di-hydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]amino]propyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (300) (R)-1-[3-(4-Amino-3-bromphenyl)-2-[N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]amino]propyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (301) (R)-1-[3-(3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl)-2-[N-[[4-(1,3-di-hydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbo-nyl]amino]propyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (302) (R,S)-1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-4-[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]-4-oxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

- (303) 1-[4-Amino-N-[[4-[2-(aminocarbonylamino)phenylamino]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(1-pi-peridinyl)-piperidin
- (304) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(methoxycar-bonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (305) 1-[4-Amino-N-[[4-[2-(methylsulfonylamino)phenylamino]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(1-pi-peridinyl)-piperidin
- (306) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(hydroxycar-bonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (307) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(methoxycar-bonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (308) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylala-nyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (309) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(hydroxy-carbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (310) 1-[4-Amino-N-[[4-[7-(aminocarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (311) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[7-(2-hydroxyethylaminocar-bonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

- (312) 1-[4-Amino-N-[[4-[7-(aminocarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (313) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[7-(2-hydroxyethylaminocar-bonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (314) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (315) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (316) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidinyl)-piperazin
- (317) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-fluorphenyl)-piperazin
- (318) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-y1)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-fluorphenyl)-piperazin
- (319) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(2-fluorphenyl)-piperazin
- (320) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(2-fluorphenyl)-piperazin

- (321) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benz-othiadiazin-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-py-ridinyl)-piperidin
- (322) trans-1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimi-dazol-1-yl)-1-cyclohexyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (323) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-6,7-dimethoxy-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (324) 1-[N-[[4-(5-Chlor-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (325) 1-[3,5-Dibrom-N-[[3-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-pyrrolidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (326) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxo-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (327) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (328) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-8-methoxy-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-py-ridinyl)-piperidin
- (329) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(4-methoxyphenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin

- (330) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(4-methoxy-phenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (331) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(4-methoxy-phenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (332) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]-pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (333) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]-pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (334) 1-[N-[[4-(1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-3-(4-pyridinyl)-D,L-alanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (335) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothie-no[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylala-nyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (336) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]py-rimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (337) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]-pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (338) (R)-1-[3-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-2-[N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbo-nyl]amino]propyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

- (339) (R)-1-[3-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-2-[N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-amino[propyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (340) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (341) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (342) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (343) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxo-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (344) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimida-zol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin
- (345) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepi-nyl)-piperidin
- (346) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(he-xahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin
- (347) 1-[4-Amino-3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahy-dro-1H-1-azepinyl)-piperidin

- (348) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-
- 4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (349) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (350) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluor-methyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (351) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluor-methyl)phenyl]-2(2H)-oxcimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (352) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (353) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxo-imidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (354) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (355) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (356) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin

- 103 -

- (357) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-thienyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (358) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-ty-rosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (359) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluor-methyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (360) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxo-thieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenyl-alanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (361) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxo-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenyl-alanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (362) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxo-thieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenyl-alanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (363) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluor-methyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin
- (364) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-ty-rosyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin
- (365) 1-[N2-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluorme-thyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

- 104 -

- (366) 1-[4-Amino-3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (367) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (368) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluor-methyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (369) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[4-(trifluor-methyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperazin
- (370) 1-[4-Amino-3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (371) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluor-methyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (372) 4-(1-Acetyl-4-piperidinyl)-1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-piperidin
- (373) 1-[4-Amino-N-[[4-(6-brom-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (374) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-5-methyl-4-phe-nyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylala-nyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin

- 105 -

- (375) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(3-nitro-phenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (376) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(3-methoxy-phenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (377) 1-[4-Amino-N-[[4-[4-(3-bromphenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenyl-alanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- $(378) \quad 1-[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimi-dazol-1-yl)-1-piperidinyl] carbonyl]-D-tyrosyl]-N^5-(1,1-di-methylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$
- (379) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxo-imidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-fluor-phenyl)-piperazin
- (380) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-fluorphenyl)-piperazin
- (381) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(3-pyridinyl)-piperazin
- (382) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(3-pyridinyl)-piperazin
- (383) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(3-pyri-dinyl)-piperazin
- (384) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,1-dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzo-thiadiazin-2-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

ERSATZBLATT (REGEL 26)

- (385) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(3-pyridinyl)-piperazin
- (386) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidinyl)-piperazin
- (387) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(2-pyri-dinyl)-piperazin
- (388) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(2-pyridinyl)-piperazin
- (389) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(phenyl-aminocarbonylamino)-piperidin
- (390) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]-1-piperidinyl]-1-piperidinyl]-D-phenylalanyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidinyl)-piperazin
- (391) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(5-me-thoxy-4-pyrimidinyl)-piperazin
- (392) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[4-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (393) 4-Cyan-1-[3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-phenylpiperidin
- (394) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochi-nazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-py-rimidinyl)-piperazin

- (395) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyrimidinyl)-piperazin
- (396) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyrimidinyl)-piperazin
- (397) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyrimidinyl)-piperazin
- (398) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochino-lin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (399) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(4-fluorphe-nyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenyl-alanyl]-4-(5-methoxy-4-pyrimidinyl)-piperazin
- (400) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxochinolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (401) 2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-1,2,3,4-tetrahydro-5H-pyrido[4,3-b]indol
- (402) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxochinolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (403) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochino-lin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

- (404) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochi-nazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-ethylphenyl)-piperazin
- (405) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-fluorphenyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin
- (406) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxochinolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (407) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (408) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[4-(1-oxoethyl)phenyl]-piperazin
- (409) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[4-(1-oxoethyl)phenyl]-piperazin
- (410) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-fluorbenzoyl)-piperidin
- (411) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-cyan-4-phenylpiperidin
- (412) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-fluorphenyl)-piperidin
- (413) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[(hexahydro-1-methyl-4-pyridinyl)carbonyl]-piperazin

- (414) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[3-(di-methylamino)propyl]-piperazin
- (415) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[3-(dimethylamino)propyl]-piperazin
- (416) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (417) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-{[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl}carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (418) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[3-(trifluor-methyl)phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin
- (419) 1-[N-{4-{[1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3-(trifluormethyl)-D,L-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin
- (420) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[7-(methoxycarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (421) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[7-(hydroxycarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (422) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[7-(methoxycarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

- (423) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[7-(hydroxycarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (424) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[7-(methylaminocarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (425) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-morpholinyl)-piperidin
- (426) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochi-nazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(dimethylamino)-piperidin
- (427) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-pyrrolidinyl)-piperidin
- (428) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-morpholinyl)-piperidin
- (429) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(dimethylamino)-piperidin
- (430) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[7-[(4-methyl-1-piperazi-nyl)carbonyl]-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (431) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,5-dioxo-4-phenylimidazo-lidin-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (432) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,5-dioxo-4-phenylimidazolidin-1-y1)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin

- (433) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2,5-dioxo-4-(phenylmethyl)-imidazolidin-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (434) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[2,5-dioxo-4-(phenylmethyl)imidazo-lidin-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (435) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-pyrro-lidinyl)-piperidin
- (436) 1-{3,5-Dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (437) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (438) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-cyclohe-xylpiperazin
- (439) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-cyclohexylpiperazin
- (440) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-benzothiadiazin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenyl-alanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (441) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-benzothiadiazin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenyl-alanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (442) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2,2-dioxido-2,1,3-benzothiadiazin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenyl-alanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin

- (443) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(4-fluorphenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-me-thyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (444) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(4-fluorphenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-pi-peridinyl)-piperidin
- (445) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(4-fluorphenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-py-ridinyl)-piperazin
- (446) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(4-fluorphenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-me-thyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (447) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(4-fluorphe-nyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenyl-alanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (448) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(4-fluor-phenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (449) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(4-fluor-phenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (450) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-N-methyl-D-tyrosyl]-4-(4-pyri-dinyl)-piperidin
- (451) (R,S)-1-[2-[(3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl)methyl]-4-[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]-1,4-di-oxobutyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

(452) (R,S)-1-[2-[(3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl)methyl]-4-[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

(453) (R,S)-1-[2-[(3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl)methyl]-4-[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]-1,4-di-oxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

(454) (R,S)-1-[2-[(3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl)methyl]-4[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]-1,4dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin

(455) (R,S)-1-[2-[(3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl)methyl]-4-[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

(456) 1-[3,4-Dichlor-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

(457) (R,S)-1-[2-[(3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl)methyl]-4-[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin

(458) (R,S)-1-[2-[(3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl)methyl]-4-[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin

(459) (R,S)-1-[2-[(3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl)methyl]-4-[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin

(460) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-cycloheptylpiperazin

(461) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-cyclopentylpiperazin

- (462) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-4-methoxy-D-phenylalanyl]-4-(1-pi-peridinyl)-piperidin
- (463) 1-[3,5-Bis-(trifluormethyl)-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (464) 1-[3,5-Bis-(trifluormethyl)-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (465) 1-[3,5-Bis-(trifluormethyl)-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin
- (466) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(4-biphenyly])-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (467) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(2-naphthyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (468) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(2-naphthyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-pi-peridinyl)-piperidin
- (469) 1-[3-Brom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (470) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(4-biphenylyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

- (471) 1-[N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-pipe-ridinyl]carbonyl]-3-(4-biphenylyl)-D, L-alanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (472) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-biphenylyl-2(2H)-oxo-imidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (473) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(2-methoxyphenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (474) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(2-methoxy-phenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (475) 1-[3,5-Bis-(trifluormethyl)-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (476) 1-[3,5-Bis-(trifluormethyl)-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (477) 1-[3,4-Dichlor-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (478) 1-[3-Brom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-aze-pinyl)-piperidin
- (479) 1-[3-Brom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin

WO 98/11128 PCT/EP97/04862 - 116 -

- (480) 1-[3-Brom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin
- (481) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[4-(3,4-dichlorphenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin
- (482) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[4-(3,4-dichlorphenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (483) 1-[4-Amino-N-[[4-[4-(3-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenyl-alanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (484) 1-[4-Amino-N-[[4-[4-(3-chlorphenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenyl-alanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin
- (485) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-ben-zoyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (486) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methylsulfonyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (487) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[1-(3-carboxy-1-oxopropyl)-4-piperidinyl]-piperidin
- (488) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-hexyl-4-piperidinyl)-piperidin

- 117 -

- (489) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-cyclo-propylmethyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (490) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (491) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-pi-peridinyl)-piperidin
- (492) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(2,4-dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (493) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[1-(eth-oxycarbonylmethyl)-4-piperidinyl]-piperidin
- (494) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[1-(car-boxymethyl)-4-piperidinyl]-piperidin
- (495) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4,5-diphenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylala-nyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (496) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[(4-pyri-dinyl)carbonyl]-piperazin
- (497) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-methyl-1-piperazi-nyl)piperidin

- (498) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[{4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl}-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahy-dro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)piperidin
- (499) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)piperidin
- (500) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[(1-me-thyl-4-piperidinyl)carbonyl]-piperazin
- (501) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)piperidin
- (502) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)piperidin
- (503) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxo-imidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)piperidin
- (504) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochi-nazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[(4-me-thyl-1-piperazinyl)carbonyl]-piperidin
- (505) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-2(2H)-oxoimi-dazo[4,5-c]chinolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)carbonyl]-piperidin
- (506) 1-[N-[[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-pipe-ridinyl]carbonyl]-3-(trifluormethyl)-D,L-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin

- (507) 1-[3-Chlor-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (508) (R,S)-1-[[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]-2-[[3-(trifluormethyl)phenyl]methyl]-1,4-dioxobu-tyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (509) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[4-(3-bromphenyl)-1,3-di-hydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin
- (510) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(3-methoxy-phenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin
- (511) 1-[N-[[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-pipe-ridinyl]carbonyl]-3-methoxy-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (512) 1-[N-[[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-pipe-ridinyl]carbonyl]-3-methoxy-D,L-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (513) 1-[N-[[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-pi-peridinyl]carbonyl]-3-methoxy-D,L-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (514) 1-[N-[[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-pipe-ridinyl]carbonyl]-3-methoxy-D,L-phenylalanyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin
- (515) 1-[N-[[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-pipe-ridinyl]carbonyl]-3-methoxy-D,L-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-pi-peridinyl)-piperazin

- (516) $1-[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazo-lin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-L-tyrosyl]-D-lysyl]-4-(4-py-ridinyl)-piperazin$
- (517) $1-[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazo-lin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-D-lysyl]-4-(4-py-ridinyl)-piperazin$
- (518) $1-[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazo-lin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-L-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-py-ridinyl)-piperazin$
- (519) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-(3-hydroxy-phenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (520) 1-[4-Amino-N-[[4-[4-[3,5-bis-(trifluormethyl)phenyl]-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (521) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-piperidinyl)-piperidin
- (522) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-piperidinyl)-piperidin
- (523) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-4-(methylsulfonyloxy)-D-phenylalanyl]-4-[1-(methylsulfonyl)-4-piperidinyl]-piperidin
- (524) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(methylsulfonyl)-4-piperidinyl]-piperidin

- 121 -

- (525) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(cyclopropylme-thyl)-4-piperidinyl]-piperidin
- (526) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(hydroxycarbonyl-methyl)-4-piperidinyl]-piperidin
- (527) 1-[N-[[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-pipe-ridinyl]carbonyl]-3-(2-methyl-4-thiazolyl)-D,L-alanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (528) 1-[N-[[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-pipe-ridinyl]carbonyl]-3-(2-methyl-4-thiazolyl)-D,L-alanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (529) (R,S)-1-[2-[(1-Naphthyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (530) (R,S)-1-[2-[(1-Naphthyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (531) (R,S)-1-[2-[(3-Methoxyphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (532) 1-[N-[[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-pipe-ridinyl]carbonyl]-3-ethenyl-D,L-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin
- (533) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrido-[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

- (534) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxo-pyrido[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (535) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrido[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-methyl-4-piperazinyl)-piperidin
- (536) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxo-pyrido[4,3-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (537) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrido[4,3-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-pi-peridinyl)-piperidin
- (539) (R,S)-1-[2-[(1-Naphthyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrido[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-di-oxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperazinyl)-piperidin
- (540) (R,S)-1-[2-[(1-Naphthyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxopyrido[3,4-d]pyrimidin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-di-oxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (541) (R,S)-1-[2-[(3-Ethoxyphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperazinyl)-piperidin
- (542) (R,S)-1-[2-[(3-Ethoxyphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

- 123 - .

- (543) (R,S)-1-[2-[(3-Ethoxyphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (544) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (545) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperazinyl)-piperidin
- (546) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (547) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dimethylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (548) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dimethylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperazinyl)-piperidin
- (549) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dimethylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (550) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperazinyl)-piperidin
- (551) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[(1-methyl-4-piperazinyl)carbonyl]-piperidin

(552) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochi-nazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[4-(1-oxoethyl)-1-piperazinyl]-piperidin

(553) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[4-(1-oxoethyl)-1-piperazinyl]-piperidin

(554) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylala-nyl]-4-[4-(1-oxoethyl)-1-piperazinyl]-piperidin

(555) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxo-imidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[4-(1-oxo-ethyl)-1-piperazinyl]-piperidin

(556) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochi-nazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[(1-methyl-4-piperazinyl)carbonyl]-piperazin

(557) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylala-nyl]-4-[(1-methyl-4-piperazinyl)carbonyl]-piperazin

(558) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[(4-pyridinyl)carbonyl]-piperazin

- (559) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(4-oxo-1-piperidinyl)carbo-nyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (560) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochi-nazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[4-[4-(dimethylamino)butyl]phenyl]-piperazin
- (561) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylala-nyl]-4-[4-[4-(dimethylamino)butyl]phenyl]-piperazin

- (562) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[(1-methyl-4-pipera-zinyl)carbonyl]-piperazin
- (563) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimi-dazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[(1-methyl-4-piperazinyl)carbonyl]-piperazin
- (564) 1-[4-Amino-N-[(4-amino-1-piperidinyl)carbonyl]-3,5-di-brom-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (565) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[4-(dimethylamino)-1-piperidinyl]-piperidin
- (566) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylala-nyl]-4-[4-(dimethylamino)-1-piperidinyl]-piperidin
- (567) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxochinolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-pipera-zinyl)-piperidin
- (568) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxochinolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[4-(dimethylamino)-1-piperidinyl]-piperidin
- (569) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[2(1H)-oxochinolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (570) 1-[N2-[[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-pipe-ridinyl]carbonyl]-N'-methyl-D-tryptyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (571) 1-[N2-[[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-pi-peridinyl]carbonyl]-N'-methyl-D-tryptyl]-4-(4-methyl-1-pipera-zinyl)-piperidin

- (572) 1-[N2-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-N'-methyl-D-tryptyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (573) 1-[N2-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-N'-methyl-D-tryptyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (574) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dichlorphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (575) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dichlorphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (576) 1-[N2-[[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-pi-peridinyl]carbonyl]-N'-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-D-tryp-tyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (577) 1-[N2-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-N'-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-D-tryptyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (578) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dibromphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (579) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dibromphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (580) 1-[N2-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-N'-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-D-tryp-tyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin

- (581) 1-[N2-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-N'-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-D-tryptyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (582) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(2,3-dihydro-4(1H)-oxochi-nazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-me-thyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (583) 1-[N2-[[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-pi-peridinyl]carbonyl]-N'-methyl-D-tryptyl]-4-[4-(dimethylamino)-1-piperidinyl]-piperidin
- (584) 1-[N2-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-N'-methyl-D-tryptyl]-4-[4-(dimethylamino)-1-piperidinyl]-piperidin
- (585) 1-[4-Amino-N-[[4-[4-(4-amino-3,5-dibromphenyl)-1,3-di-hydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-di-brom-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (586) 1-[4-Amino-N-[[4-[4-(4-amino-3,5-dibromphenyl)-1,3-di-hydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-di-brom-D-phenylalanyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (587) 1-[N2-[[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-pi-peridinyl]carbonyl]-N'-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-D-tryp-tyl]-4-[4-(dimethylamino)-1-piperidinyl]-piperidin
- (588) 1-[N2-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-N'-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-D-tryptyl]-4-[4-(dimethylamino)-1-piperidinyl]-piperidin
- (589) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dibrom-4-methylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin

- (590) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dibrom-4-methylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (591) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3,4-difluor-5-(trifluormethyl)-phenyl]me-thyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (592) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3,4-difluor-5-(trifluormethyl)-phenyl]me-thyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (593) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazclin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dichlorphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(ethoxycarbonyl)-piperidin
- (594) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dichlorphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(ethoxycarbonylmethyl)-piperidin
- (595) (R,S)-2-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dichlorphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-6-methyl-2,6-diazaspiro[3,4]octan
- (596) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dichlorphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(hydroxycarbonylmethyl)-piperidin
- (597) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[1-methyl-1H-indol-3-yl]methyl]-1,4-dioxobu-tyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (598) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[1-methyl-1H-indol-3-yl]methyl]-1,4-dioxobu-tyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin

- (599) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-(ethoxycarbonyl)-2-[[1-methyl-1H-indol-3-yl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (600) (R,S)-1-[4-[4-(Aminocarbonylamino)-1-piperidinyl]-2-[[1-methyl-1H-indol-3-yl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (601) (R,S)-1-[4-[4-(Aminocarbonylamino)-1-piperidinyl]-2-(ethoxycarbonyl)-2-[[1-methyl-1H-indol-3-yl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (602) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dibrom-4-methoxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (603) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dichlorphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-carboxypiperidin
- (604) $(R,S)-1-[4-\{4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-y1)-1-piperidinyl]-2-[(3,5-dibrom-4-methoxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin$
- (605) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[4-fluor-3-(trifluormethyl)-phenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (607) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[4-fluor-3-(trifluormethyl)-phenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (607) 1-[N-[[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-pipe-ridinyl]carbonyl]-3-(trifluormethyl)-D,L-phenylalanyl]-4-(1-ethyl-4-piperidinyl)-piperazin

- WO 98/11128 PCT/EP97/04862
- 1-[N-[[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3-(trifluormethyl)-D,L-phenylalanyl]-4-(1methyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (609) 1-[N-[[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3-(trifluormethyl)-D,L-phenylalanyl]-4-(1piperidinyl) -piperidin
- 1-[N-[[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3-(trifluormethyl)-D,L-phenylalanyl]-4-(4pyridinyl) -piperazin
- 1-[N-[[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-y1]-1-piperidinyl]carbonyl]-3-(trifluormethyl)-D,L-phenylalanyl]-4-(4pyridinyl)-piperidin
- (612) (R,S)-1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl] -4 - (1-piperidinyl) -piperidin
- (613) 1-[3-Chlor-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4piperidinyl) -piperidin
- 1-[3-Chlor-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin
- 1-[3-Chlor-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(cyclopentyl)piperazin
- (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihvdro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1piperidinyl]-2-[(3-methylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1piperidinyl)-piperidin

- (617) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin
- (618) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(exo-8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-piperazin
- (619) 1-[3-Brom-N-[[4-(1,3-dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimida-zol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(1-pi-peridinyl)-piperidin
- (620) 1-[3-Cyan-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (621) 1-[N-[[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-pi-peridinyl]carbonyl]-3-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (622) 1-[N-[$\{4-(1,3-Dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]$ carbonyl]-3-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (623) 1-[3-Methyl-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]-pyrimidin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (624) 1-[N-[[4-[1,3-Dihydro-4-(3-methoxyphenyl)-2(2H)-oxo-imidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3-methyl-D,L-phenyl-alanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (625) 1-[N-[[4-[1,3-Dihydro-4-[(3-(trifluormethyl)-phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3-methyl-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

- (626) 1-[3-Brom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-[(3-(trifluormethyl)-phenyl]-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (627) 1-[3-Brom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]-pyrimidin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (628) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]methyl]-1,4-diox-obutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (629) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]methyl]-1,4-di-oxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin
- (630) (R,S)-1-{4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl}-2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl}-4-(4-pyridinyl)-piperazin
- (631) (R,S)-4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-4-oxo-2-[[3-(trifluormethyl)-phenyl]methyl]-N-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl]-butanamid
- (632) 1-[N-[[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-pipe-ridinyl]carbonyl]-3-(1H-tetrazol-5-yl)-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (633) 1-[3-Brom-N-[[4-[1,3-dihydro-4-(3-methoxyphenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (634) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(2-naphthyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

- (635) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[2-(trifluormethyl)phenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (636) 1-[N-[[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-pipe-ridinyl]carbonyl]-3-nitro-D,L-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-pi-peridinyl)-piperidin
- (637) (R,S)-1-[2-[(4-Amino-3,5-dibromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-di-oxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (638) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[2-(trifluormethyl)phenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (639) (R,S)-1-[2-[[3,5-Bis-(trifluormethyl)phenyl]methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (640) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (641) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(2-naphthyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-me-thyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (642) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dimethoxyphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (643) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(trifluormethyl)phenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-piperidinyl)-piperidin

- (644) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyri-midin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(trifluormethyl)phenyl]me-thyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (645) (R,S)-1-[2-[(3-Bromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (646) (R,S)-1-[2-[(3-Bromphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (647) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(1-propen-3-yl)phenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (648) (R,S)-1-[2-[3-(Biphenylyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (649) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(pyridinyl)phenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (650) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(2-thiazolyl)phenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (651) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(2-furyl)phenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (652) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3-propylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

- (653) (R,S)-1-[4-(2,4-Dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxotriazol-2-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(trifluormethyl)phenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (654) (R,S)-1-[4-[1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chino-lin-3-yl]-1-piperidinyl]-2-[[3-(trifluormethyl)phenyl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (655) (R,S)-1-[2-[(4-Chinolinyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (656) (R,S)-1-[2-{(4-Chinolinyl)methyl}-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl}-1,4-dioxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (657) 1-[2-[(1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin (Diastereomerengemisch)
- (658) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dibromphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (659) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3,4-dibromphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (660) (R,S)-1-[2-[(4-Chinolinyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (661) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-1,4-di-oxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

- (662) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (663) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-1,4-di-oxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (664) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-1,4-di-oxobutyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin
- (665) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-1,4-di-oxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- $(666) \quad (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)methyl]-1,4-di-oxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin$
- (667) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(1-naphthyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin
- (668) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(1-naphthyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methylsulfonyl-4-piperidinyl)-piperidin
- (669) (R,S)-1-[2-[3,5-Dibrom-4-methylphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-di-oxobutyl]-4-[4-[4-(dimethylamino)butyl]phenyl]-piperazin
- $(670) \quad (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl]-1,4-di-oxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin$

- 137 -

(671) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl]-1,4-di-oxobutyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin

(672) (R,S)-1-[2-[(3,4-Dichlorphenyl)methyl]-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-1,4-dioxobutyl]-4-[4-(dimethylaminomethyl)phenyl]-piperidin

und deren Salze.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden nach prinzipiell bekannten Methoden hergestellt, wobei besonders aus der Peptidchemie (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) abgeleitete Verfahren angewandt werden. Als Aminoschutzgruppen können die in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/1, beschriebenen verwendet werden, wobei Urethanschutzgruppen, wie z. B. die Fluorenylmethoxycarbonyl-, Phenylmethoxycarbonyl- oder tert.-Butyloxycarbonylgruppe bevorzugt werden. Eventuell in den Resten R^2 und/oder A der Verbindungen der allgemeinen Formel I oder in deren Vorstufen vorhandene funktionelle Gruppen werden zur Verhinderung von Nebenreaktionen durch geeignete Schutzgruppen (siehe z. B.: G.B. Fields et al., Int. J. Peptide Protein Res. 35, 161 (1990); T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis) zusätzlich geschützt. Als derartige seitenketten-geschützte Aminosäuren seien besonders Arg(NO₂), Arg(Mtr), Arg(di-Z), Arg(Pmc), Lys(Boc), Lys(Z), Orn(Boc), Orn(Z), Lys(C1-Z) erwähnt, die, eventuell in Form von Derivaten, in der Regel käuflich sind. Dabei ist besonders darauf zu achten, daß für den Schutz der α -Amino- und der Seitenketten-Aminogruppe sogenannte orthogonale Kombinationen von Schutzgruppen verwendet werden, z. B.:

Schutz des N (Seitenkette)

 N^{α} -Schutz

p-Toluolsulfonvl

Phenylmethoxycarbonyl tert.Butyloxycarbonyl

Phenylmethoxycarbonyl	(4-Methoxyphenyl)methoxycarbonyl tert. Butoxycarbonyl Adamantyloxycarbonyl Biphenylylisopropyloxycarbonyl Isonicotinoyloxycarbonyl o-Nitrophenylsulfenyl Formyl
tert. Butoxycarbonyl	Phenylmethoxycarbonyl p-Toluolsulfonyl o-Nitrophenylsulfenyl Biphenylylisopropyloxycarbonyl 9-Fluorenylmethoxycarbonyl
Acetyl, Trifluoracetyl, Formyl, (2-Chlorphenyl)- methoxycarbonyl, (4-Chlor- phenyl)methoxycarbonyl, 4-(Nitrophenyl)methoxycar- bonyl, Phthaloyl	tert.Butyloxycarbonyl

Statt seitenkettenständige Aminogruppen zu schützen, können auch Präcursor-Funktionen tragende, in der Seitenkette insbesondere durch Nitro oder Cyan substituierte Aminosäuren bzw. deren Derivate eingesetzt werden, beispielsweise 5-Cyannor-valin.

Die basischen Funktionen in der Seitenkette von nicht käuflichen α -Aminosäuren, die beispielsweise durch (Aminoiminomethyl)-Gruppen charakterisiert sind, können in gleicher Weise geschützt werden, wie das für den Seitenkettenschutz von Arginin und seinen Derivaten bekannt ist (siehe auch M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag, 1988, S. 94-97); als Schutzgruppen für die (Aminoiminomethyl)-Gruppe besonders geeignet sind die p-Toluolsulfonyl-, Mesitylensulfonyl- (Mts-), Methoxytrimethylphenylsulfonyl- (Mtr-), 2,2,5,7,8-Pentamethyl-

- 139 -

chroman-6-sulfonyl- (Pmc-), Pentachlorphenoxycarbonyl- und Nitro-Schutzgruppe.

Zur eigentlichen Kupplung werden die aus der Peptidchemie bekannten Methoden (siehe z. B. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. 15/2) angewandt. Bevorzugt verwendet werden Carbodiimide, wie z. B. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), Diisopropylcarbodiimid (DIC) oder Ethyl-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid, O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N, N-N', N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) oder -tetrafluoroborat (TBTU) oder 1H-Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP). Durch Zugabe von 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder von 3-Hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazin (HOObt) kann die Racemisierung gewünschtenfalls zusätzlich unterdrückt bzw. die Reaktionsgeschwindigkeit gesteigert werden. Die Kupplungen werden normalerweise mit äquimolaren Anteilen der Kupplungskomponenten sowie des Kupplungsreagenz in Lösemitteln wie Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid (DMF), Dimethylacetamid (DMA), N-Methylpyrrolidon (NMP) oder Gemischen aus diesen und bei Temperaturen zwischen -30 und +30°C, bevorzugt -20 und +20°C, durchgeführt. Sofern erforderlich, wird als zusätzliche Hilfsbase N-Ethyl-diisopropylamin (DIEA) (Hünig-Base) bevorzugt.

Als weiteres Kupplungsverfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel I wurde das sogenannte "Anhydridverfahren" (siehe auch: M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", Springer-Verlag 1988, S. 58-59; M. Bodanszky, "Principles of Peptide Synthesis", Springer-Verlag 1984, S. 21-27) eingesetzt. Bevorzugt wird das "gemischte Anhydridverfahren" in der Variante nach Vaughan (J.R. Vaughan Jr., J. Amer. Chem.Soc. 73, 3547 (1951)), bei der unter Verwendung von Chlorkohlensäureisobutylester in Gegenwart von Basen, wie 4-Methylmorpholin oder 4-Ethylmorpholin, das gemischte Anhydrid aus der zu kuppelnden, gegebenenfalls N²-geschützten α -Aminosäure und dem Kohlensäuremonoisobutylester erhalten wird. Die Herstellung dieses gemischten Anhydrids und die Kupplung mit Aminen erfolgt im Eintopfverfahren, unter Verwendung der vorstehend genannten Löse-

mittel und bei Temperaturen zwischen -20 und +20°C, bevorzugt 0 und +20°C.

Eventuelle in den Seitenketten von α -Aminosäurepartialstrukturen vorhandene Schutzgruppen werden nach Aufbau des N- und C-terminal substituierten Aminosäurederivats abschließend mit geeigneten, im Prinzip gleichfalls literaturbekannten Reagenzien abgespalten, und zwar Arylsulfonyl- und Hetarylsulfonyl-Schutzgruppen bevorzugt acidolytisch, d. h. durch Einwirkung von starken Säuren, bevorzugt Trifluoressigsäure, Nitro- und Arylmethoxycarbonylschutzgruppen hydrogenolytisch, beispielsweise mit Wasserstoff in Gegenwart von Palladiummohr und unter Verwendung von Eisessig als Lösemittel. Enthält das Substrat gegen Hydrogenolyse empfindliche Funktionen, z. B. Halogenatome, wie Chlor, Brom oder Iod, eine Phenylmethanol- oder Hetarylmethanol-Funktion oder eine andere Benzylheteroatom-Bindung, insbesondere eine Benzyl-Sauerstoff-Bindung, so gelingt die Abspaltung der Nitrogruppe auch nichthydrogenolytisch, z. B. mit Zink/2N Trifluoressigsäure (siehe auch: A. Turan, A. Patthy und S. Bajusz, Acta Chim. Acad. Sci. Hung, Tom. 85 (3), 327-332 [1975]; C.A. <u>83</u>, 206526y [1975]), mit Zinn(II)-chlorid in 60% iger wässeriger Ameisensäure (siehe auch: SUNSTAR KK, JA-A-3271-299), mit Zink in Gegenwart von Essigsäure (siehe auch: A. Malabarba, P. Ferrari, G. Cietto, R. Pallanza und M. Berti, J. Antibiot. <u>42</u> (12), 1800-1816 (1989)) oder überschüssigem wässerigem 20%igem Titan(III) - chlorid in wässerigem Methanol und in Gegenwart von wässerigem Ammoniumacetat-Puffer bei 24°C (siehe auch: R.M. Freidinger, R. Hirschmann und D.F. Veber, J. Org. Chem. 43 (25), 4800-4803 [1978]).

In der Seitenkette der α -Aminosäure gegebenenfalls vorhandene Präcursor-Funktionen können gleichfalls abschließend durch Hydrogenolyse in die gewünschten Aminofunktionen übergeführt werden; Nitroalkylgruppen ergeben dabei unter dem Chemiker geläufigen Bedingungen Aminoalkylgruppen, die Cyangruppe geht in die Aminomethyl-Gruppe über.

- 141 -

Nitrilfunktionen können stattdessen auch mit gegenüber sonstigen im Molekül enthaltenen kritischen Funktionen, insbesondere Amidgruppen, selektiven komplexen Hydriden reduziert werden (siehe auch: J. Seyden-Penne, "Reductions by the Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis", VCH Publishers Inc., 1991, S. 132ff.), z. B. mit Natriumborhydrid in Methanol und in Gegenwart von Cobalt(II)-chlorid, mit Natriumborhydrid in Tetrahydrofuran in Gegenwart von Trifluoressigsäure oder mit Tetrakis-(n-butyl)-ammoniumborhydrid in Dichlormethan; auch die Reduktion aliphatischer Nitrofunktionen zur primären Aminofunktion ist mit Natriumborhydrid in Gegenwart von Zinn(II)-chlorid oder Kupfer(II)-acetylacetonat möglich, ohne daß die in Verbindungen vom Typ I vorhandenen Carboxamidgruppen angegriffen werden (siehe auch: J. Seyden-Penne, ibid. S. 137ff.).

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind die folgenden Verfahren besonders geeignet:

a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

R eine unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, die in $\omega\text{-Stellung}$

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Biphenylyl-Gruppe,

durch eine 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-,
2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-,
3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-

oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Di-oxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazopyridinyl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo-[4,5-c]chinolin-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazol-1-yl-oder 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-Gruppe, wobei die beiden letztgenannten Gruppen jeweils in 4- und/oder 5-Stellung oder in 5- und/oder 6-Stellung durch niedere geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen, durch Phenyl-, Bi-phenylyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyr-rolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1,3-Oxazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolyl-Gruppen mono- oder disubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoffatom
ein Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom
enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch
eine Alkylgruppe substituiert sein kann,

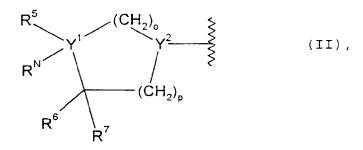
oder durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann,

wobei sowohl an die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können, und

wobei die vorstehend für die Substitution der Alkylgruppen in ω -Stellung genannten Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylyl-Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hydrierten monound bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoff-

gerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1H-azepin-1-yl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino- und Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können,

oder den Rest der Formel



in dem

 R^5 , R^6 , R^7 , R^N , Y^1 , o und p wie eingangs erwähnt definiert sind, Y^2 die CH-Gruppe darstellt und Z die NR^1 -Gruppe bedeutet, wobei R^1 wie eingangs erwähnt definiert ist:

Kupplung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel VII,

- 144 -

RCO₂H (VII)

in der

R wie vorstehend definiert ist,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel VIII,

in der

 \mathbb{R}^2 , \mathbb{R}^3 , \mathbb{R}^4 , \mathbb{R}^{11} , A, X, m und n die eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen, und

Z die NR^1 -Gruppe bedeutet, wobei R^1 wie eingangs erwähnt definiert ist,

und, falls nötig, anschließende Abspaltung von Schutzgruppen oder Abwandlung von Präcursor-Funktionen nach den vorstehend beschriebenen Verfahren.

Die Kupplung wird unter Verwendung der aus der Peptidchemie bekannten und vorstehend beschriebenen Verfahren durchgeführt, insbesondere unter Benutzung von DCC, DIC, HBTU, TBTU oder BOP als Reagenzien oder nach der gemischten Anhydridmethode.

b) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R wie unter a) definiert ist, Z die NR^1 -Gruppe darstellt und R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , A, X, m und n wie eingangs erwähnt definiert sind:

Kupplung von Verbindungen der allgemeinen Formel IX,

$$R - CO - Nu$$
 (IX)

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

in der

R wie unter a) definiert ist und

Nu eine Austrittsgruppe, beispielsweise ein Halogenatom, wie das Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Alkylsulfonyloxygruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, eine gegebenenfalls durch Chlor- oder Bromatome, durch Methyl- oder Nitrogruppen mono-, di- oder trisubstituierte Phenylsulfonyloxy- oder Naphthylsulfonyloxygruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine 1H-Imidazol-1-yl-, eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen im Kohlenstoffgerüst substituierte 1H-Pyrazol-1-yl-, eine 1H-1,2,4-Triazol-1-yl-, 1H-1,2,3-Triazol-1-yl-, 1H-1,2,3-Tetrazol-1-yl-, eine Vinyl-, Propargyl-, p-Nitrophenyl-, 2,4-Dinitrophenyl-, Trichlorphenyl-, Pentachlorphenyl-, Pentafluorphenyl-, Pyranyl- oder Pyridinyl-, eine Dimethylaminyloxy-, 2(1H)-Oxopyridin-1-yloxy-, 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-, Phthalimidyloxy-, 1H-Benzotria-zol-1-yloxy- oder Azidgruppe bedeutet,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel VIII,

$$\begin{array}{c}
R^{2} \\
(CH_{2})_{n} \\
(C=O)_{m} \\
Z \xrightarrow{R^{11}} A \xrightarrow{N} R^{3}
\end{array}$$
(VIII)

in der

 \mathbb{R}^2 , \mathbb{R}^3 , \mathbb{R}^4 , \mathbb{R}^{11} , A, X, m und n wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z die NR^1 -Gruppe bedeutet, wobei R^1 wie eingangs erwähnt definiert ist,

und, falls nötig, anschließende Abspaltung von Schutzgruppen oder Abwandlung von Präcursor-Funktionen nach den vorstehend beschriebenen Verfahren.

- 146 -

Die Umsetzung wird unter Schotten-Baumann- oder Einhorn-Bedingungen durchgeführt, das heißt, die Komponenten werden in Gegenwart von wenigstens einem Äquivalent einer Hilfsbase bei Temperaturen zwischen -50°C und +120°C, bevorzugt -10°C und +30°C, und gegebenenfalls in Gegenwart von Lösemitteln zur Reaktion gebracht. Als Hilfsbasen kommen bevorzugt Alkali- und Erdalkalihydroxide, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, Alkalicarbonate, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, Alkaliacetate, z.B. Natrium- oder Kaliumacetat, sowie tertiäre Amine, beispielsweise Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, als Lösemittel beispielsweise Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-pyrrolidon oder Gemische davon in Betracht; werden als Hilfsbasen Alkali- oder Erdalkalihydroxide, Alkalicarbonate oder -acetate verwendet, kann dem Reaktionsgemisch auch Wasser als Cosolvens zugesetzt werden.

c) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

R eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylmethylgruppe substituierte unverzweigte Alkylaminogruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Biphenylyl-Gruppe,

durch eine 1H-Indol-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimida-zol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-,

3,4-Dihydro-2(1H) -oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H) -oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H) -oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H) -oxochinazolin-3-yl-, 2(1H) -Oxochinolin-3-yl-, 2(1H) -Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Dioxido-3(4H) -oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 3,4-Dihydro-5-phenyl-2(1H) -oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-6-phenyl-2(1H) -oxopyrimidin-3-yl- oder 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-Gruppe,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoff- ein
Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom
enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch
eine Alkylgruppe substituiert sein kann, oder

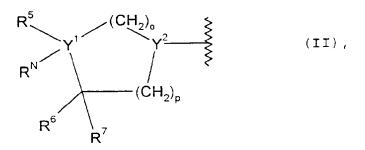
durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann, wobei sowohl an die 5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können, und

wobei die vorstehend für die Substitution des Alkylteils der Alkylaminogruppen in ω -Stellung genannten Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylyl-Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hydrierten mono- und bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkyl-

aminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-,
Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-,
(1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1H-azepin-1-yl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-,
Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder
trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich
oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten
Benzoyl-, Benzoylamino- und Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chloroder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder
Acetylaminogruppe substituiert sein können,

- 148 -

oder den Rest der Formel



in dem

 R^5 , R^6 , R^7 , R^N , Y^1 , o und p wie eingangs erwähnt definiert sind,

Y² das N-Atom darstellt und

Z die NR^1 -Gruppe bedeutet, wobei R^1 wie eingangs erwähnt definiert ist:

Umsetzung von Aminen der allgemeinen Formel X,

$$R - H$$
 (X)

in der

- 149 - ·

R wie vorstehend definiert ist, mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel XI,

$$X^1 \longrightarrow X^1$$
 (XI)

PCT/EP97/04862

in der

X¹ eine nucleofuge Gruppe, bevorzugt die 1H-Imidazol-1-yl-, 1H-1,2,4-Triazol-1-yl-, Trichlormethoxy- oder die 2,5-Dioxopyrrolidin-1-yloxy-Gruppe, bedeutet,

und mit Verbindungen der allgemeinen Formel VIII,

$$\begin{array}{c|c}
R^{2} \\
(CH_{2})_{n} \\
(C=O)_{m} \\
X \\
R^{11} \\
X \\
R^{4}
\end{array}$$
(VIII)

in der

 \mathbb{R}^2 , \mathbb{R}^3 , \mathbb{R}^4 , \mathbb{R}^{11} , A, X, m und n wie eingangs erwähnt definiert sind und

Z die NR^1 -Gruppe bedeutet, wobei R^1 wie eingangs erwähnt definiert ist,

und, falls nötig, anschließende Abspaltung von Schutzgruppen oder Abwandlung von Präcursor-Funktionen nach den vorstehend beschriebenen Verfahren.

Die im Prinzip zweistufigen Reaktionen werden in der Regel als Eintopfverfahren durchgeführt, und zwar bevorzugt in der Weise, daß man in der ersten Stufe eine der beiden Komponenten X oder VIII mit äquimolaren Mengen des Kohlensäurederivats der allgemeinen Formel XI in einem geeigneten Lösemittel bei tieferer Temperatur zur Reaktion bringt, anschließend wenigstens äquimolare Mengen der anderen Komponente VIII oder X zugibt und die Umsetzung bei höherer Temperatur beendet. Die Umsetzungen mit Bis-(trichlormethyl)-carbonat werden bevorzugt in Gegenwart von

- 150 -

wenigstens 2 Äquivalenten (bezogen auf Bis-(trichlormethyl)carbonat) einer tertiären Base, beispielsweise Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, Pyridin, 1,5-Diazabicyclo[4,3,0]non-5-en, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, durchgeführt. Als Lösemittel, die wasserfrei sein sollten, kommen beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-2-pyrrolidon, 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon oder Acetonitril in Betracht, bei Verwendung von Bis-(trichlormethyl)-carbonat als Carbonylkomponente werden wasserfreie Chlorkohlenwasserstoffe, beispielsweise Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, bevorzugt. Die Reaktionstemperaturen liegen für die erste Reaktionsstufe zwischen -30 und +25°C, bevorzugt -5 und +10°C, für die zweite Reaktionsstufe zwischen +15°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels, bevorzugt zwischen +20°C und +70°C (Siehe auch: H. A. Staab und W. Rohr, "Synthesen mit heterocyclischen Amiden (Azoliden)", Neuere Methoden der Präparativen Organischen Chemie, Band V, S. 53 -93, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1967; P. Majer und R.S. Randad, J. Org. Chem. 59, 1937 - 1938 (1994); K. Takeda, Y. Akagi, A. Saiki, T. Sukahara und H. Ogura, Tetrahedron Letters 24 (42), 4569 - 4572 (1983)).

d) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der die mit den Gruppen R und Z verknüpfte Carbonylgruppe eine Harnstoffcarbonyl-Gruppe darstellt, wobei das Harnstoffcarbonyl von wenigstens einer NH-Gruppe flankiert wird, und in der

R eine gegebenenfalls am Stickstoffatom zusätzlich durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylmethylgruppe substituierte unverzweigte Alkylaminogruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Biphenylyl-Gruppe,

durch eine 1H-Indol-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-y1-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-4phenvl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 3,4-Dihydro-5-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-6-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- oder 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pvridin-3-yl-Gruppe,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoff- ein
Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom
enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch
eine Alkylgruppe substituiert sein kann, oder

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann, wobei sowohl an die
5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte
Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein
kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen
Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können, und

wobei die vorstehend für die Substitution des Alkylteils der Alkylaminogruppen in ω -Stellung genannten Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylyl-Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hy-

drierten mono- und bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1H-azepin-1-yl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyloder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino- und Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können,

oder den Rest der Formel

$$\begin{array}{c|c}
R^{5} & (CH_{2})_{o} \\
 & Y^{2} \\
 & (CH_{2})_{p}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
 & (II), \\
 & R^{6} & R^{7}
\end{array}$$

in dem

 ${\tt R}^5,~{\tt R}^6,~{\tt R}^7,~{\tt R}^N,~{\tt Y}^1,~{\tt o}~{\tt und}~{\tt p}~{\tt wie}~{\tt eingangs}~{\tt erwähnt}~{\tt definiert}$ sind und ${\tt Y}^2$ das N-Atom darstellt,

Z die Gruppe NR1 und

 R^1 ein Wasserstoffatom oder, sofern R eine am Stickstoff unsubstituierte und unverzweigte, in ω -Stellung gegebenenfalls substituierte Alkylaminogruppe darstellt, auch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe

bedeuten:

Umsetzung von Aminen der allgemeinen Formel X',

in der R

wie vorstehend definiert ist, mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel XI',

$$X^2$$
 X^3 (XI')

in der

 X^2 die Phenoxygruppe bedeutet, wenn X^3 der (1H)-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-Rest ist, die 4-Nitrophenoxygruppe, wenn X^3 die 4-Nitrophenoxygruppe ist, und das Chloratom, wenn X^3 die 2,4,5-Trichlorphenoxygruppe darstellt, sowie mit Verbindungen der allgemeinen Formel VIII',

$$\begin{array}{c|c}
R^{2} \\
(CH_{2})_{n} \\
(C=O)_{m} \\
R^{11} & A \\
R^{1} & X \\
R^{4}
\end{array}$$
(VIII')

in der

 \mathbb{R}^2 , \mathbb{R}^3 , \mathbb{R}^4 , \mathbb{R}^{11} , X, A, m und n wie eingangs erwähnt definiert sind und

 R^1 das Wasserstoffatom oder, sofern R eine am Stickstoff unsubstituierte und unverzweigte, in ω -Stellung gegebenenfalls substituierte Alkylaminogruppe darstellt, auch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe bedeutet, und

falls nötig, anschließende Abspaltung von Schutzgruppen oder Abwandlung von Präcursor-Funktionen nach den vorstehend beschriebenen Verfahren.

Die Umsetzungen sind im Prinzip zweistufig unter intermediärer Bildung von Urethanen, die isoliert werden können. Die Umsetzungen können aber auch als Eintopfreaktion durchgeführt werden. Bevorzugt bringt man in der ersten Stufe eine der beiden Komponenten X' oder VIII' mit äquimolaren Mengen des Kohlensäurederivats der allgemeinen Formel XI' in einem geeigneten Lösemittel bei tieferer Temperatur zur Reaktion, gibt anschließend wenigstens äquimolare Mengen der anderen Komponente VIII' oder X' zu und beendet die Umsetzung bei höherer Temperatur. Die Umsetzungen werden bevorzugt in wasserfreien Lösemitteln durchgeführt, beispielsweise in Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-2-pyrrolidon, 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon, Acetonitril oder wasserfreien Chlorkohlenwasserstoffen, beispielsweise Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen. Die Reaktionstemperaturen liegen für die erste Reaktionsstufe zwischen -15 und +40°C, bevorzugt -10 und +25°C, für die zweite Reaktionsstufe zwischen +20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels, bevorzugt zwischen +20°C und 100°C (Siehe auch: R. W. Adamiak und J. Stawinski, Tetrahedron Letters 1977, 22, 1935 - 1936; A. W. Lipkowski, S. W. Tam und P. S. Portoghese, J. Med. Chem. 29, 1222 - 1225 (1986); J. Izdebski und D. Pawlak, Synthesis 1989, 423 - 425).

e) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z die Gruppe NH darstellt und

R eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylmethylgruppe substituierte unverzweigte Alkylaminogruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Biphenylyl-Gruppe,

durch eine 1H-Indol-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-4phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 3,4-Dihydro-5-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-6-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- oder 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-Gruppe,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoff- ein
Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom
enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch
eine Alkylgruppe substituiert sein kann, oder

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann, wobei sowohl an die 5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromati-

schen monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können, und

wobei die vorstehend für die Substitution der Alkylgruppen in ω-Stellung genannten Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylyl-Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hydrierten monound bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1H-azepin-1-yl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino- und Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können,

oder den Rest der Formel

$$\begin{array}{c|c}
R^{5} & (CH_{2})_{o} \\
\hline
R^{N} & (CH_{2})_{p} \\
\hline
R^{6} & R^{7}
\end{array}$$
(II),

in dem

 R^5 , R^6 , R^7 , R^N , Y^1 , o und p wie eingangs erwähnt definiert sind und Y^2 das N-Atom darstellt, bedeutet:

Umsetzung von Isocyanaten der allgemeinen Formel XII,

$$\begin{array}{c}
R^{2} \\
(CH_{2})_{n} \\
(C=O)_{m} \\
O=C=N \\
R^{11} \\
X
\end{array}$$
(XII)

in der

 R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , A, X, m und n wie eingangs definiert sind,

mit Aminen der allgemeinen Formel X,

$$R - H$$
 (X)

in der

R wie vorstehend definiert ist, und, falls nötig, anschließende Abspaltung von Schutzgruppen oder Behandlung von Präcursor-Funktionen nach den oben beschriebenen Verfahren.

Die Umsetzung wird bei Temperaturen zwischen 0°C und 150°C, bevorzugt zwischen 20°C und 100°C, und gegebenenfalls in Gegenwart wasserfreier Lösemittel, z.B. von Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-2-pyrro-

lidon oder 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon oder Gemischen davon, durchgeführt.

f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

R eine unverzweigte, am Stickstoffatom unsubstituierte Alkylaminogruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Biphenylyl-Gruppe,

durch eine 1H-Indol-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-4phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 3,4-Dihydro-5-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-6-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- oder 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-Gruppe,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoff- ein Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch eine Alkylgruppe substituiert sein kann, oder

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann, wobei sowohl an die
5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte
Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein
kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen
Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können, und

wobei alle vorstehend für die Substitution der Alkylaminogruppen in ω -Stellung genannten Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylyl-Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hydrierten mono- und bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl) carbonyl-, (Hexahydro-1H-azepin-1-yl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino- und Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können, und

Z die NR^1 -Gruppe, wobei R^1 wie eingangs erwähnt definiert ist, bedeuten:

- 160 -

Umsetzung von Isocyanaten der allgemeinen Formel XIII,

$$R=C=O$$
 (XIII)

in der R wie vorstehend definiert ist, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VIII,

$$\begin{array}{c}
R^{2} \\
(CH_{2})_{n} \\
(C=O)_{m} \\
X \\
R^{11} \\
X \\
R^{4}
\end{array}$$
(VIII)

in der \mathbb{R}^2 , \mathbb{R}^3 , \mathbb{R}^4 , \mathbb{R}^{11} , A, X, m und n wie eingangs erwähnt definiert sind, und

Z die NR^1 -Gruppe bedeutet, wobei R^1 wie eingangs erwähnt definiert ist,

und, falls nötig, anschließende Abspaltung von Schutzgruppen oder Abwandlung der Präcursor-Funktionen nach den oben beschriebenen Verfahren.

Die Umsetzung wird bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, bevorzugt bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C, und gegebenenfalls in Gegenwart wasserfreier Lösemittel, z.B. Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-2-pyrrolidon oder 1,3-Dimethyl-2-imidazolidinon, durchgeführt.

g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R, Z, R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , A, m und n die eingangs angegebenen Bedeutungen haben und X wie eingangs definiert ist, sofern A keine Bindung bedeutet, oder das Sauerstoffatom darstellt, falls A eine Einfachbindung darstellt:

Kupplung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel XIV,

$$\begin{array}{c} R^{2'} \\ (CH_2)_n \\ O \quad (C=O)_m \\ R \quad Z \quad R^{11} \\ X' \quad OH \end{array}$$

in der

R, Z, R^{11} , m und n wie eingangs erwähnt definiert sind, R^2 ' die eingangs für R^2 erwähnten Bedeutungen besitzt oder einen durch die vorstehend erwähnten Schutzreste substituierten Rest R^2 bedeutet.

A' die eingangs für A angegebenen Bedeutungen hat oder, falls A den zweiwertigen Rest einer Aminosäure bedeutet, in der Seitenkette gegebenenfalls einen Präcursorrest für den Rest R^9 , z.B. einen Cyanpropyl-Rest, trägt,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel XV,

$$H - NR^3R^4$$
 (XV)

in der

 R^3 und R^4 die eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen,

und, falls nötig, anschließende Abspaltung von Schutzgruppen oder Abwandlung von Präcursor-Funktionen nach den vorstehend beschriebenen Verfahren.

Die Kupplung wird unter Verwendung der aus der Peptidchemie bekannten und vorstehend beschriebenen Verfahren durchgeführt, insbesondere unter Benutzung von DCC, DIC, HBTU, TBTU oder BOP als Reagenzien oder nach der gemischten Anhydridmethode.

Ist die verwendete Ausgangsverbindung XIV enantiomerenrein, so muß beim Kupplungsschritt mit einer partiellen, bei Verwendung von Triethylamin als Hilfsbase und von Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder N-Methyl-pyrrolidon als Lösemittel eventuell

auch mit einer quantitativen Racemisierung der C-terminalen Aminosäure gerechnet werden.

h) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X das Sauerstoffatom darstellt:

Kupplung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel XVI,

$$\begin{array}{c}
R^{2'} \\
(CH_2)_n \\
O \quad (C=O)_m \\
R \quad Z \quad OH
\end{array}$$
(XVI)

in der

R, Z, R^{11} , m und n wie eingangs erwähnt definiert sind und R^2 ' die eingangs für R^2 erwähnten Bedeutungen besitzt oder einen durch die vorstehend erwähnten Schutzreste substituierten Rest R^2 darstellt.

mit Verbindungen der allgemeinen Formel XVII,

$$H \stackrel{A'}{\underset{R^4}{\nearrow}} R^3$$
(XVII)

in der

A' die eingangs für A angegebenen Bedeutungen hat oder, falls A den zweiwertigen Rest einer Aminosäure bedeutet, in der Seitenkette gegebenenfalls einen Präcursorrest für den Rest R^9 , z.B. einen Cyanpropyl-Rest, trägt, und

 ${\tt R}^3$ und ${\tt R}^4$ die eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen,

und, falls nötig, anschließende Abspaltung von Schutzgruppen oder Abwandlung von Präcursor-Funktionen nach den vorstehend beschriebenen Verfahren.

Die Kupplung wird unter Verwendung der aus der Peptidchemie bekannten und vorstehend beschriebenen Verfahren durchgeführt, insbesondere unter Benutzung von DCC, DIC, HBTU, TBTU oder BOP als Reagenzien oder nach der gemischten Anhydridmethode.

Ist die verwendete Ausgangsverbindung XVI enantiomerenrein, so muß beim Kupplungsschritt mit einer partiellen, bei Verwendung von Triethylamin als Hilfsbase und von Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder N-Methyl-pyrrolidon als Lösemittel eventuell auch mit einer quantitativen Racemisierung bezogen auf das Chiralitätszentrum von XVI, gerechnet werden.

i) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

R eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylmethylgruppe substituierte unverzweigte Alkylaminogruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Biphenylyl-Gruppe,

durch eine 1H-Indol-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimida-zol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chi-

nolin-3-yl-, 3,4-Dihydro-5-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-6-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- oder 1,3-Di-hydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-Gruppe,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoff- ein Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch eine Alkylgruppe substituiert sein kann, oder

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann, wobei sowohl an die
5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte
Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein
kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen
Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

wobei die vorstehend für die Substitution des Alkylteils der Alkylaminogruppen in ω-Stellung genannten Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylyl-Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hydrierten mono- und bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1Hazepin-1-yl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstitu- 165 - .

iert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino- und Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können,

oder den Rest der Formel

$$\begin{array}{c}
R^{5} \\
 & (CH_{2})_{0} \\
 & R^{7}
\end{array}$$
(II),

in dem

 R^5 , R^6 , R^7 , R^N , Y^1 , o und p wie eingangs erwähnt definiert sind und Y^2 das N-Atom bedeutet,

Z die Methylengruppe,

X zwei Wasserstoffatome,

A die Einfachbindung,

m den Wert 1 und

n den Wert 0 darstellen:

Kupplung von Carbonsäuren der allgemeinen Formel XVIII,

in der

 R^2 , R^3 und R^4 wie eingangs erwähnt definiert sind,

mit Aminen der allgemeinen Formel X,

PCT/EP97/04862

- 166 -

R - H (X)

in der R wie oben erwähnt definiert ist.

Die Kupplung wird unter Verwendung der aus der Peptidchemie bekannten und vorstehend beschriebenen Verfahren durchgeführt, insbesondere unter Benutzung von DCC, DIC, HBTU, TBTU oder BOP als Reagenzien oder nach der gemischten Anhydridmethode.

j) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

 \mathbb{R}^3 und \mathbb{R}^4 die eingangs erwähnten Bedeutungen mit Ausnahme der von Wasserstoffatomen besitzen, Z die Methylengruppe, X zwei Wasserstoffatome, A die Einfachbindung, m die Zahl 1 und n die Zahl 0 bedeuten:

Umsetzung von sekundären Aminen der allgemeinen Formel XVa,

$$H-NR^3'R^4'$$
 (XVa)

in der

 \mathbb{R}^3 ' und \mathbb{R}^4 ' die eingangs für \mathbb{R}^3 und \mathbb{R}^4 erwähnten Bedeutungen mit Ausnahme der von Wasserstoffatomen besitzen,

mit Formaldehyd und CH-aciden Verbindungen der allgemeinen Formel XIX,

$$\mathbb{R}^{\mathbb{Q}^2}$$
 $\mathbb{Q}^{\mathbb{Q}}$ $\mathbb{Q}^{\mathbb{Q}}$

in der

R wie eingangs definiert ist und

 R^2 wie eingangs erwähnt definiert ist, jedoch mit der Maßgabe, daß gegebenenfalls vorhandene acide Funktionen, beispielsweise Hydroxygruppen, zweckmäßigerweise durch geeignete Schutzgruppen geschützt sind.

Die Reaktion wird bevorzugt in schwach saurem Medium, unter Verwendung von Alkoholen, beispielsweise Methanol oder Ethanol, oder von niederen aliphatischen Carbonsäuren, beispielsweise Eisessig, als Lösemitteln und bei Temperaturen zwischen Zimmertemperatur und dem Siedepunkt des betreffenden Lösemittels durchgeführt. In einer bevorzugten Variante wird ein mineralsaures Salz, beispielsweise das Hydrochlorid, eines sekundären Amins der allgemeinen Formel XVa mit Paraformaldehyd und einem Keton der allgemeinen Formel XIX in Eisessig auf Temperaturen zwischen 50°C und 80°C erhitzt.

k) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R, R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Z, m und n wie eingangs definiert sind und A den über die -CX-Gruppe mit der NR^3R^4 -Gruppe verknüpften zweiwertigen Rest der Formel III,

in dem

 ${\sf R}^{\sf 8}$ das Wasserstoffatom, einen Alkyl- oder Phenylalkylrest und

 ${\ensuremath{\mathsf{R}}}^9$ eine unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoff- atomen, die in $\omega\textsc{-Stellung}$ durch eine Aminoiminomethylamino-Gruppe substituiert ist, darstellen,

bedeutet:

Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel XX,

$$\begin{array}{c|c}
R^{2} \\
(CH_{2})_{n} \\
O \quad (C=O)_{m} R^{3} \quad O \\
R \quad Z \quad N \quad R^{3}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
N \quad R^{3} \\
\downarrow \quad N \quad R^{3}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
XXX),$$

in der

R, R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Z, m und n wie eingangs definiert sind,

 ${\sf R}^{\sf 8}$ das Wasserstoffatom, einen Alkyl- oder Phenylalkylrest und

 R^9 eine unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoff-atomen, die in ω -Stellung durch eine primäre Amino-Gruppe substituiert ist, darstellen,

mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel XXI,

in der

 ${
m Nu^2}$ eine Austrittsgruppe ist, beispielsweise eine Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 10 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, z.B. die Methoxy-, Ethoxy-, Methylthio-, Ethylthio-, Methylsulfinyl-, Ethylsulfinyl-, Propylsulfinyl-, Isopropylsulfinyl-, Methylsulfonyl- oder Ethylsulfonylgruppe, das Chloratom, die ${
m SO_2H-}$, ${
m SO_3H-}$ oder ${
m OPOCl_2-Gruppe}$, oder der Rest der allgemeinen Formel XXII,

$$\begin{array}{c}
R^{15} \\
N
\end{array}$$
(XXII)

WO 98/11128 PCT/EP97/04862 - 169 -

in der

 ${\rm R}^{15}$ und ${\rm R}^{16}$, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellen.

Gelegentlich werden mit Vorteil, beispielsweise wenn Nu^2 eine Alkoxygruppe ist, an Stelle der Verbindungen der allgemeinen Formel XXI deren mineralsaure Salze, z. B. ihre neutralen Sulfate oder ihre Hydrochloride eingesetzt.

Die Umsetzungen werden in Analogie zu literaturbekannten Verfahren (siehe G.B.L. Smith, J. Amer. Chem. Soc. 51, 476 [1929]; B. Rathke, Chem. Ber. 17, 297 [1884]; R. Phillips und H.T. Clarke, J. Amer. Chem. Soc. 45, 1755 [1923]; S.J. Angyal und W.K. Warburton, J. Amer. Chem. Soc. <u>73</u>, 2492 [1951]; H. Lecher und F. Graf, Chem. Ber. <u>56</u>, 1326 [1923]; J. Wityak, S.J. Gould, S.J. Hein und D.A. Keszler, J. Org. Chem. <u>52</u>, 2179 [1987]; T. Teraji, Y. Nakai, G.J. Durant, WO-A-81/00109, Chem. Abstr. 94, 192336z [1981]; C.A. Maryanoff, R.C. Stanzione, J.N. Plampin und J.E. Mills, J. Org. Chem. <u>51</u>, 1882-1884 [1986]; A.E. Miller und J.J. Bischoff, Synthesis 1986, 777; R.A.B. Bannard, A.A. Casselman, W.F. Cockburn und G.M. Brown, Can. J. Chem. 36, 1541 [1958]; Aktieselskabet Grea, Kopenhagen, DE 28 26 452-C2; K. Kim. Y-T. Lin und H.S. Mosher, Tetrah. Letters, 29, 3183-3186 [1988]; H.B. Arzeno et al., Synth. Commun. 20, 3433-3437 [1990]; H. Bredereck und K. Bredereck, Chem. Ber. 94, 2278 [1961]; H. Eilingsfeld, G. Neubauer, M. Seefelder und H. Weidinger, Chem. Ber. 97, 1232 [1964]; P. Pruszynski, Can. J. Chem. <u>65</u>, 626 [1987]; D.F. Gavin, W.J. Schnabel, E. Kober und M.A. Robinson, J. Org. Chem. 32, 2511 [1967]; N.K. Hart, S.R. Johns, J.A. Lamberton und R.I. Willing, Aust. J. Chem. 23, 1679 [1970]; CIBA Ltd., Belgisches Patent 655 403; Chem. Abstr. 64, 17481 [1966]; R.A.B. Bannard, A.A. Casselman, W.F. Cockburn und G.M. Brown, Can. J. Chem. 36, 1541 [1958]; J.P. Greenstein, J. Org. Chem. 2, 480 [1937]; F.L. Scott und J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. 74, 4562 [1952]; W.R. Roush und A.E. Walts, J. Amer. Chem.

Soc. 106, 721 [1984], M.S. Bernatowicz, Y. Wu und G.R. Matsueda, J. Org. Chem. 57, 2497-2502 [1992]; H. Tsunematsu, T. Imamura und S. Makisumi, J. Biochem. 94, 123-128 [1983]) bei Temperaturen zwischen 0°C und +100°C, bevorzugt +40°C und +80°C, und unter Verwendung inerter Lösemittel, beispielsweise von Dichlormethan, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-pyrrolidon oder Gemischen davon und - abhängig von der Natur der Nu²-Gruppe - häufig in Gegenwart von Hilfsbasen, insbesondere von Alkalicarbonaten wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder tertiären Aminen, bevorzugt N-Ethyl-diisopropylamin oder Triethylamin, durchgeführt.

Die erfindungsgemäßen abgewandelten Aminosäuren der allgemeinen Formel I enthalten wenigstens ein Chiralitätszentrum. Ist auch der Rest A chiral, dann können die Verbindungen in Form zweier diastereomerer Antipodenpaare auftreten. Die Erfindung umfaßt die einzelnen Isomeren ebenso wie ihre Gemische.

Die Trennung der jeweiligen Diastereomeren gelingt auf Grund ihrer unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften, z.B. durch fraktionierte Kristallisation aus geeigneten Lösemitteln, durch Hochdruckflüssigkeits- oder Säulenchromatographie unter Verwendung chiraler oder bevorzugt achiraler stationärer Phasen.

Die Trennung von unter die allgemeine Formel I fallenden Racematen gelingt beispielsweise durch HPLC an geeigneten chiralen stationären Phasen (z. B. Chiral AGP, Chiralpak AD). Racemate, die eine basische oder saure Funktion enthalten, lassen sich auch über die diastereomeren, optisch aktiven Salze trennen, die bei Umsetzung mit einer optisch aktiven Säure, beispielsweise (+)-oder (-)-Weinsäure, (+)- oder (-)-Diacetylweinsäure, (+)- oder (-)-Monomethyltartrat oder (+)-Camphersulfonsäure, bzw. optisch aktiven Base, beispielsweise mit (R)-(+)-1-Phenylethylamin, (S)-(-)-1-Phenylethylamin oder (S)-Brucin, entstehen.

WO 98/11128 PCT/EP97/04862 - 171 -

Nach einem üblichen Verfahren zur Isomerentrennung wird das Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer der vorstehend angegebenen optisch aktiven Säuren bzw. Basen in äquimolarer Menge in einem Lösungsmittel umgesetzt und die erhaltenen kristallinen, diastereomeren, optisch aktiven Salze unter Ausnutzung ihrer verschiedenen Löslichkeit getrennt. Diese Umsetzung kann in jeder Art von Lösungsmitteln durchgeführt werden, solange sie einen ausreichenden Unterschied hinsichtlich der Löslichkeit der Salze aufweisen. Verzugsweise werden Methanol, Ethanol oder deren Gemische, beispielsweise im Volumenverhältnis 50:50, verwendet. Sodann wird jedes der optisch aktiven Salze in Wasser gelöst, mit einer Base, wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Natronlauge oder Kalilauge neutralisiert und dadurch die entsprechende freie Verbindung in der (+) - oder (-)-Form erhalten.

Jeweils nur das (R)-Enantiomer bzw. ein Gemisch zweier optisch aktiver, unter die allgemeine Formel I fallender diastereomerer Verbindungen wird auch dadurch erhalten, daß man die oben beschriebenen Synthesen mit jeweils einer geeigneten (R)-konfigurierten Reaktionskomponente durchführt.

Die zur Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I erforderlichen Ausgangsmaterialien der allgemeinen Formeln VII, IX, X, X', XI, XI', XIII, XV, XVa, XVII, XXI, XXII sowie die verwendeten Aminosäuren sind käuflich oder werden nach literaturbekannten Verfahren hergestellt.

Verbindungen der allgemeinen Formel VIII, in der Z die Gruppe NR¹ bedeutet, und solche der allgemeinen Formel VIII', wobei X jeweils das Sauerstoffatom darstellt, lassen sich nach dem Peptidchemiker geläufigen Methoden aus gängigen Ausgangsmaterialien erhalten.

Isocyanate der allgemeinen Formel XII lassen sich leicht aus α -Aminosäurederivaten der allgemeinen Formel VIII', in der R¹ das Wasserstoffatom darstellt und die übrigen Reste wie oben

definiert sind, bzw. aus deren Hydrochloriden durch Umsetzung mit Phosgen, Diphosgen oder Triphosgen in Gegenwart von Pyridin (siehe auch: J.S. Nowick, N.A. Powell, T.M. Nguyen und G. Noronha, J. Org. Chem. <u>57</u>, 7364-7366 [1992]) herstellen.

Carbonsäuren der allgemeinen Formeln XIV und XVI sind aus den entsprechenden Carbonsäureestern durch Verseifung, bevorzugt in Gegenwart von Lithiumhydroxid, zugänglich.

Die Carbonsäuren der allgemeinen Formel XVIII erhält man durch Verseifung entsprechender Carbonsäureester, die ihrerseits aus geeigneten sekundären Aminen, 4-Aryl-4-oxobutansäureestern und Formaldehyd durch Mannich-Reaktion hergestellt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel XIX erhält man nach üblichen Methoden aus geeigneten 4-Oxobutansäuren und Aminen der allgemeinen Formel X.

Die Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel XX fallen unter die allgemeine Formel I und damit unter den Schutzumfang der vorliegenden Anmeldung. Diese Verbindungen sind beispielsweise nach den hier beschriebenen Verfahren a) bis h) erhältlich.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können, insbesondere für pharmazeutische Anwendungen, in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine saure Funktion, beispielsweise eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls in ihre Additionssalze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch ver-

träglichen Additionssalze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Ammoniak, Cyclohexylamin, Dicyclohexylamin, Äthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin in Betracht.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträglichen Salze besitzen CGRP-antagonistische Eigenschaften und zeigen gute Affinitäten in CGRP-Rezeptorbindungsstudien. Die Verbindungen weisen in den nachstehend beschriebenen pharmakologischen Testsystemen CGRP-antagonistische Eigenschaften auf.

Zum Nachweis der Affinität von Verbindungen der allgemeinen Formel I zu humanen CGRP-Rezeptoren und ihrer antagonistischen Eigenschaften wurden die folgenden Versuche durchgeführt:

A. Bindungsstudien mit (den humanen CGRP-Rezeptor exprimierenden SK-N-MC-Zellen

SK-N-MC-Zellen werden in "Dulbecco's modified Eagle Medium" kultiviert. Das Medium konfluenter Kulturen wird entfernt. Die Zellen werden zweimal mit PBS-Puffer (Gibco 041-04190 M) gewaschen, durch Zugabe von PBS-Puffer, versetzt mit 0.02% EDTA, abgelöst und durch Zentrifugation isoliert. Nach Resuspension in 20 ml "Balanced Salts Solution" [BSS (in mM): NaCl 120, KCl 5.4, NaHCO3 16.2, MgSO4 0.8, NaHPO4 1.0, CaCl2 1.8, D-Glucose 5.5, HEPES 30, pH7.40] werden die Zellen zweimal bei 100 x q zentrifugiert und in BSS resuspendiert. Nach Bestimmung der Zellzahl werden die Zellen mit Hilfe eines Ultra-Turrax homogenisiert und für 10 Minuten bei 3000 x g zentrifugiert. Der Überstand wird verworfen und das Pellet in Tris-Puffer (10 mM Tris, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, pH 7.40), angereichert mit 1% Rinderserum-Albumin und 0.1% Bacitracin, rezentrifugiert und resuspendiert (1 ml / 1000000 Zellen). Das Homogenat wird bei -80°C eingefroren. Die Membranpräparationen sind bei diesen Bedingungen für mehr als 6 Wochen stabil.

Nach Auftauen wird das Homogenat 1:10 mit Assay-Puffer (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 5 mM MgCl $_2$, 1 mM EDTA, pH 7.40) verdünnt und 30 Sekunden lang mit einem Ultra-Turrax homogenisiert. 230 μ l des Homogenats werden für 180 Minuten bei Raumtemperatur mit 50 pM 125 I-Iodotyrosyl-Calcitonin-Gene-Related Peptide (Amersham) und ansteigenden Konzentrationen der Testsubstanzen in einem Gesamtvolumen von 250 μ l inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch mit Polyethylenimin (0.1%) behandelte GF/B-Glasfaserfilter mittels eines Zellharvesters beendet. Die an Protein gebundene Radioaktivität wird mit Hilfe eines Gammacounters bestimmt. Als nichtspezifische Bindung wird die gebundene Radioaktivität nach Gegenwart von 1 μ M humanem CGRP-alpha während der Inkubation definiert.

Die Analyse der Konzentrations-Bindungskurven erfolgt mit Hilfe einer computergestützten nichtlinearen Kurvenanpassung.

- 175 -

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen in dem beschriebenen Test IC_{50} -Werte \leq 10000 nM.

B. CGRP-Antagonismus in SK-N-MC-Zellen

SK-N-MC-Zellen (1 Mio. Zellen) werden zweimal mit 250 μ l Inkubationspuffer (Hanks´ HEPES, 1 mM 3-Isobutyl-1-methylxanthin, 1% BSA, pH 7.4) gewaschen und bei 37°C für 15 Minuten vorinkubiert. Nach Zugabe von CGRP (10 μ l) als Agonist in steigenden Konzentrationen (10⁻¹¹ bis 10⁻⁶ M) bzw. zusätzlich von Substanz in 3 bis 4 verschiedenen Konzentrationen wird nochmals 15 Minuten inkubiert.

Intrazelluläres cAMP wird anschließend durch Zugabe von 20 μ l 1M HCl und Zentrifugation (2000 x g, 4°C für 15 Minuten) extrahiert. Die Überstände werden in flüssigem Stickstoff eingefroren und bei -20°C gelagert.

Die cAMP-Gehalte der Proben werden mittels Radioimmunassay (Fa. Amersham) bestimmt und die p A_2 -Werte antagonistisch wirkender Substanzen graphisch ermittelt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen in dem beschriebenen in-vitro-Testmodell CGRP-antagonistische Eigenschaften in einem Dosisbereich zwischen 10^{-11} bis 10^{-5} M.

Auf Grund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren bzw. Basen somit zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, insbesondere Migräne- bzw. Cluster-Kopfschmerz. Weiterhin beeinflussen die Verbindungen der allgemeinen Formel I auch die folgenden Erkrankungen positiv: Nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus ("NIDDM"), cardiovaskuläre Erkrankungen, Erkrankungen der Haut, insbesondere thermische und strahlen-

bedingte Hautschäden inclusive Sonnenbrand, entzündliche Erkrankungen, z.B. entzündliche Gelenkerkrankungen (Arthritis), entzündliche Lungenerkrankungen, allergische Rhinitis, Asthma, Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis, sowie Morphintoleranz. Darüberhinaus zeigen die Verbindungen der allgemeinen Formel I eine lindernde Wirkung auf Schmerzzustände im allgemeinen.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser oder subcutaner Gabe 0,0001 bis 3 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,01 bis 1 mg/kg Körpergewicht, und bei oraler, nasaler oder inhalativer Gabe 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht, jeweils 1 bis 3 x täglich.

Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, wie z.B. Antiemetica, Prokinetica, Neuroleptica, Antidepressiva, Neurokinin-Antagonisten, Anticonvulsiva, Histamin-H1-Rezeptorantagonisten, Antimuscarinika, β -Blockern, α -Agonisten und α -Antagonisten, Ergotalkaloiden, schwachen Analgetica, nichtsteroidalen Antiphlogistica, Corticosteroiden, Calcium-Antagonisten, 5-HT_{1D}-Agonisten oder anderen Antimigränemitteln, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen, Lösungen, Dosieraerosole oder Zäpfchen einarbeiten.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen beispielsweise Meloxicam, Ergotamin, Dihydroergotamin, Metoclopramid, Domperidon, Diphenhydramin, Cyclizin, Promethazin, Chlorpromazin, Dexamethason, Flunarizin, Dextropropoxyphen, Meperidin, Propranolol, Nadolol, Atenolol, Clonidin, Indoramin, Carbamazepin, Phenytoin, Valproat, Amitryptilin, Lidocain, Diltiazem oder Sumatriptan und andere 5-HT_{1D}-Agonisten wie z.B. Naratriptan, Zolmitriptan, Avitriptan, Rizatriptan und Eletriptan in Betracht. Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 20 bis 100 mg Sumatriptan.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I als wertvolle Hilfsmittel zur Erzeugung und Reinigung (Affinitätschromatographie) von Antikörpern sowie, nach geeigneter radioaktiver Markierung, beispielsweise durch direkte Markierung mit ¹²⁵I oder ¹³¹I oder durch Tritiierung geeigneter Vorstufen, beispielsweise durch Ersatz von Halogenatomen durch Tritium, in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische bzw. analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

<u>Vorbemerkungen:</u>

Für alle Verbindungen liegen befriedigende Elementaranalysen, IR-, UV-, $^1\mathrm{H}\text{-}\mathrm{NMR}$ und in der Regel auch Massenspekten vor. Wenn nicht anders angegeben, wurden $R_f\text{-}\mathrm{Werte}$ unter Verwendung von DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F_{254} (E. Merck, Darmstadt, Artikel-Nr. 5729) ohne Kammersättigung bestimmt. Falls nähere Angaben zur Konfiguration fehlen, bleibt offen, ob es sich um reine Enantiomere handelt oder ob partielle oder gar völlige Racemisierung eingetreten ist. Zur Chromatographie wurden die folgenden Fließmittel bzw. Fließmittelgemische verwendet: FM1 = Dichlormethan/Cyclohexan/Methanol/Ammoniak 7/1.5/1.5/0.2 (v/v/v/v)

FM2 = Dichlormethan/Methanol/Ammoniak 7.5/2.5/0.5 (v/v/v)

FM3 = Dichlormethan/Methanol 8/2 (v/v)

FM4 = Dichlormethan/Essigester/Methanol/Cyclohexan/konz.

wässeriges Ammoniak = 59/25/7, 5/7, 5/1 (v/v/v/v/v)

FM5 = Essigester/Dichlormethan = 7/3 (v/v)

FM6 = Essigester/Petrolether = 1/1 (v/v)

FM7 = Dichlormethan/Methanol/konz. wässeriges Ammoniak =

80/20/1 (v/v/v)

In der Versuchsbeschreibung werden die folgenden Abkürzungen verwendet:

Fp.: Schmelzpunkt
(Z): Zersetzung)

DIEA: N, N-Diisopropyl-ethylamin
Boc: 1,1-Dimethylethoxy) carbonyl

TBTU: 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-

tetrafluoroborat

HOBt: 1-Hydroxybenzotriazol-hydrat
CDT: 1,1'-Carbonyldi(1,2,4-triazol)

THF: Tetrahydrofuran DMF: Dimethylformamid

Fmoc: (9-Fluorenylmethoxy)carbonyl

EE: Essigsäureethylester

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

-179 **-** ·

PE: Petrolether LM: Lösemittel

Lfd. Nr.: Laufende Nummer

Die Bedeutung der in den Beispielen verwendeten aus Buchstaben und Zahlen zusammengesetzten Symbole ergibt sich aus der folgenden Übersicht:

$$H_3C$$
 N
 N

N10

N13

ERSATZBLATT (REGEL 26)

$$\begin{array}{c}
H \\
N \\
O \\
N38
\end{array}$$

N42

$$H-N$$
 N
 N

ERSATZBLATT (REGEL 26)

N120

N118

N119

ERSATZBLATT (REGEL 26)

ERSATZBLATT (REGEL 26)

AS53

ERSATZBLATT (REGEL 26)

A12

C28

C30

C29

C48

A. Herstellung von Zwischenverbindungen

Beispiel A1

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Struktur:

1,3-Dihydro-4-(3-methoxyphenyl)-1-(4-piperidinyl)-2H-imidazol-2-on

a) 4-[1,3-Dihydro-4-(3-methoxyphenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-piperidin _______

Zu der Mischung aus 20.0 g (0.10 mol) 4-Amino-1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)piperidin, 8.2 g (0.1 mol) wasserfreiem Natriumacetat und 150 ml Dichlormethan wurde unter Rühren und Einhaltung einer Reaktionstemperatur von 0°C bis +10°C die Lösung von 25.0 g (0.109 mol) 3-Methoxyphenacylbromid in 50 ml Dichlormethan zugetropft. Man ließ 5 Stunden bei Zimmertemperatur rühren, gab dann 19.5 g (0.296 mol) Natriumcyanat, 18 ml Eisessig und 10 ml Wasser zu und rührte weitere 12 Stunden bei Zimmertemperatur. Das Gemisch wurde in 1 l Eiswasser eingerührt, die Dichlormethanphase abgetrennt, zweimal mit je 200 ml Wasser, 5proz. wässeriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 20proz. wässeriger Zitronensäure-Lösung und abermals mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Methanol aufgenommen. Man ließ über Nacht stehen, nutschte den auskristallisierten Niederschlag ab, wusch ihn gründlich mit tert. Butyl-methylether und erhielt nach dem Trocknen im Vakuum 11.5 g (30.8 % der Theorie) an farblosen Kristallen.

 $MS: M^{+} = 373$

- 199 -

Entsprechend wurden erhalten:

WO 98/11128

 $MS: M^+ = 4.19$

```
(1) 4-[1,3-Dihydro-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-<math>(1,1-y)
dimethylethoxycarbonyl)-piperidin
R_{f}: 0.51 (FM4)
(2) 4-[1,3-Dihydro-4-(4-methoxyphenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-
yl]-1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-piperidin
Ausbeute: 23.8 % der Theorie
(3) 4-[1,3-Dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-2(2H)-oxo-
imidazol-1-yl]-1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-piperidin
IR(KBr): 1685.7 cm^{-1} (C=0)
(4) 4-[1,3-Dihydro-5-methyl-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-
1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-piperidin
R_f: 0.23 (Dichlormethan/Methanol 9/1 v/v)
IR(KBr): 1687.6 cm^{-1} (C=0)
MS: M^{+} = 357
(5) 4-[1,3-Dihydro-4-(3-nitrophenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-
1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-piperidin
Ausbeute: 29.1 % der Theorie
MS: M^+ = 388
(6) 4-[4-(3-Bromphenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-
(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-piperidin
Ausbeute: 13.1 % der Theorie
IR(KBr): 1685 cm^{-1} (C=0)
MS: M^+ = 421/423 (Br)
(7) 4-[1,3-Dihydro-4,5-diphenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-
(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-piperidin
IR(KBr): 1680, 1699 cm^{-1} (C=0)
```

WO 98/11128

PCT/EP97/04862

```
(8) 4-[1,3-Dihydro-4-(4-fluorphenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-
1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-piperidin
IR(KBr): 1682 cm^{-1} (C=0)
MS: M^{+} = 388
     4-[4-(4-Biphenylyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-
(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-piperidin
Ausbeute: 21.6 % der Theorie, farblose Kristalle
R<sub>f</sub>: 0.6 (Essigsäureethylester)
IR(KBr): 1681.8 \text{ cm}^{-1} (C=0)
(10) 4-[1,3-Dihydro-4-(2-naphthyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-1-
(1,1-dimethylethoxycarbonyl) -piperidin
Ausbeute: 30 % der Theorie, Kristalle
IR(KBr): 1679.9 cm^{-1} (C=0)
(11) 4-[1,3-Dihydro-4-(2-methoxyphenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-
yl]-1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-piperidin
R_{f}: 0.86 \text{ (FM1)}
(12) 4-[4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-
yl]-1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-piperidin
Ausbeute: 62 % der Theorie, farblose Kristalle
R<sub>f</sub>: 0.34 (Essigsäureethylester)
IR(KBr): 1687 cm^{-1} (C=0)
(13) 4-[4-(3-Chlorphenyl)-1,3-dihydro-2(2H)-oxoimidazol-1-yl]-
1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-piperidin
Ausbeute: 21 % der Theorie
R_f: 0.6 (Essigsäureethylester/Methanol 9/1 v/v)
(14) 4-[1,3-Dihydro-4-(3-hydroxyphenyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-
yl]-1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-piperidin
Ausbeute: 60 % der Theorie
IR(KBr): 1682 cm<sup>-1</sup> (C=O)
MS: M^+ = 359
```

- 201 - '

(15) 4-[4-[3,5-Bis-(trifluormethyl)phenyl]-1,3-dihydro-2(2H)oxoimidazol-1-yl]-1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-piperidin Ausbeute: 3.2 % der Theorie

 $IR(KBr): 1687.6 \text{ cm}^{-1} (C=0)$

 R_f : 0.95 (Dichlormethan/Methanol 9/1 v/v)

(16) 4-[4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,3-dihydro-2(2H)oxoimidazol-1-yl]-1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-piperidin Ausbeute: 4.6 % der Theorie

 $IR(KBr): 1684 \text{ cm}^{-1} (C=0)$

R_f: 0.48 (FM4; Macherey-Nagel POLYGRAM SIL G/UV254 Fertigfolien für die DC)

b) 1,3-Dihydro-4-(3-methoxyphenyl)-1-(4-piperidinyl)-2Himidazol-2-on

Die Lösung von 11.5 g (0.0308 mol) 4-[1,3-Dihydro-4-(3-methoxypheny1) -2 (2H) - oxoimidazol - 1 - yl] - 1 - (1, 1 - dimethylethoxycarbonyl) piperidin in 150 ml Dichlormethan wurde mit 15 ml Trifluoressigsäure versetzt und anschließend über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand in 10 ml Wasser aufgenommen und deutlich ammoniakalisch gestellt. Der entstandene Niederschlag wurde abgenutscht, gründlich mit Wasser gewaschen und über Nacht bei 50°C im Vakuum getrocknet. Man erhielt 7.0 g (83.1 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom R_f-Wert 0.2 (Dichlormethan/ Methanol 9/1 v/v).

Entsprechend wurden erhalten:

- 1,3-Dihydro-4-phenyl)-1-(4-piperidinyl)-2H-imidazol-2-on R_f: 0.22 (FM1; Macherey-Nagel POLYGRAM SIL G/UV254 Fertigfolien für die DC) $IR(KBr): 1672 cm^{-1} (C=0)$
- (2) 1,3-Dihydro-4-(4-methoxyphenyl)-1-(4-piperidinyl)-2Himidazol-2-on $IR(KBr): 1670 \text{ cm}^{-1} (C=0)$

WO 98/11128

- 202 - ' $MS: M^+ = 273$ (3) 1,3-Dihydro-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-1-(4-piperidinyl)-2H-imidazol-2-on $IR(KBr): 1687.6 \text{ cm}^{-1} (C=0)$ (4) 1,3-Dihydro-5-methyl-4-phenyl-1-(4-piperidinyl)-2H-imidazol-2-on Ausbeute: 76.2 % der Theorie $IR(KBr): 1679.9 cm^{-1} (C=0)$ $MS: M^+ = 257$ (5) 1,3-Dihydro-4-(3-nitrophenyl)-1-(4-piperidinyl)-2H-imidazol-2-on Ausbeute: 94 % der Theorie IR(KBr): 1677.8 (C=0); 1137.8, 1197.6, 1349.9 (NO₂) cm⁻¹(6) 4-(3-Bromphenyl)-1,3-dihydro-1-(4-piperidinyl)-2H-imidazol-2-on Ausbeute: quantitativ $IR(KBr): 1676 cm^{-1} (C=0)$ (7) 1,3-Dihydro-4,5-diphenyl-1-(4-piperidinyl)-2H-imidazol-2- $IR(KBr): 1670 \text{ cm}^{-1} (C=0)$ $MS: M^{+} = 319$ (8) 1,3-Dihydro-4-(4-fluorphenyl)-1-(4-piperidinyl)-2H-imidazol-2-on Ausbeute: 30 % der Theorie R_{f} : 0.2 (Fließmittel: Essigsäureethylester/Methanol/konz. Ammoniak 9/1/0.3 v/v/v $IR(KBr): 1682 cm^{-1} (C=0)$

Ausbeute: quantitativ

zol-2-on

(9) 4-(4-Biphenylyl)-1,3-dihydro-1-(4-piperidinyl)-2H-imida-

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

IR(KBr) des Trifluoracetats: 1679.9 cm⁻¹ (C=O) (10) 1,3-Dihydro-4-(2-naphthyl)-1-(4-piperidinyl)-2H-imidazol-2-on Ausbeute: 28.2 % der Theorie $R_f: 0.03 (FM1)$ IR(KBr) des Trifluoracetats: 1678 cm⁻¹ (C=O) (11) 7-(2-methoxyphenyl)-1-(4-piperidinyl)-2H-imidazol-2-on Ausbeute: 18.8 % der Theorie $R_{f}: 0.22 (FM1)$ IR(KBr) des Trifluoracetats: 1681.6 cm⁻¹ (C=O) (12) 4-(3,4-Dichlorphenyl)-1,3-dihydro-1-(4-piperidinyl)-2Himidazol-2-on Ausbeute: quantitativ IR(KBr) des Trifluoracetats: 3197 (N-H); 1685 (C=O) cm⁻¹ (13) 4-(3-Chlorphenyl)-1,3-dihydro-1-(4-piperidinyl)-2Himidazol-2-on Ausbeute: 98 % der Theorie Rf: 0.25 (Fließmittel: Essigsäureethylester/Methanol/konz. Ammoniak 9/1/0.3 v/v/v(14) 1,3-Dihydro-4-(3-hydroxyphenyl)-1-(4-piperidinyl)-2Himidazol-2-on Ausbeute: 90 % der Theorie R_{f} : 0.075 (FM1) $IR(KBr): 1670 (C=0) cm^{-1}$ $MS: M^{+} = 259$ (15) 4-[3,5-Bis-(trifluormethyl)phenyl]-1,3-dihydro-1-(4piperidinyl) - 2H-imidazol - 2-on Ausbeute: 71 % der Theorie $R_f: 0.15 (FM1)$ IR(KBr): 1701 (C=O) cm⁻¹

ERSATZBLATT (REGEL 26)

 $MS: M^+ = 379$

- 204 -

(16) 4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-1,3-dihydro-1-(4piperidinyl) - 2H-imidazol - 2-on Ausbeute: 44 % der Theorie Rf: 0.71 (FM1; Macherey-Nagel POLYGRAM SIL G/UV254 Fertig-

folien für die DC)

IR(KBr): 1676 (C=O) cm⁻¹

Beispiel A2

2,4-Dihydro-5-phenyl-2-(4-piperidinyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on

- a) 1-(9H-Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-4-piperidinon-(1,1-<u>dimethylethoxycarbonyl)hydrazon</u> Das Gemisch aus 16.0 g (0.05 mol) 1-(9H-Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-4-piperidinon, 7.25 g (0.055 mol) Hydrazinoameisensäure-tert.-butylester und 250 ml Ethanol wurde 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Das Lösemittel wurde im Vakuum abdestilliert, der verbleibende ölige Rückstand mit Diethylether verrieben. Der dabei entstandene kristalline Niederschlag wurde abgenutscht und mit wenig Diethylether nachgewaschen. Nach dem Trocknen des Produkts im Vakuum erhielt man 21.7 g (99.7 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom Fp. 156 - 158°C (Z).
- b) N-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-N'-[1-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl) -4-piperidinyll-hydrazin Die Lösung von 21.7 g (0.05 mol) 1-(9H-Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-4-piperidinon-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-hydrazon in 200 ml Eisessig wurde in Gegenwart von 2.0 g Platin(IV)-oxid bei Zimmertemperatur und 3 bar Wasserstoffdruck bis zur Aufnahme des berechneten Wasserstoffvolumens hydriert. Man filtrierte vom Katalysator ab, engte das Filtrat im Vakuum ein und löste den Rückstand in wenig Diethylether. Das nach 3stündigem Stehenlassen bei Raumtemperatur ausgefallene Kristallisat wurde abgenutscht, mit wenig Diethylether gewaschen und im Vakuum bei Zimmertemperatur getrocknet. Man erhielt 21.8 g (99.6 % der

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

- 205 - -

Theorie) an farblosen Kristallen vom Fp. 135 - 137°C und $R_{\rm f}$ = 0.235 (Fließmittel 3).

 $ESI-MS: (M+H)^{+} = 438$

c) [1-(9H-Fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-4-piperidinyl]-hydrazinhydrochlorid

21.8 g (0.0498 mol) N-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-N'-[1-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-4-piperidinyl]-hydrazin wurden in 100 ml Trifluoressigsäure gelöst und 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Die überschüssige Trifluoressigsäure wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in 50 ml Wasser gelöst und mit 10proz. wässeriger Natriumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt. Man extrahierte erschöpfend mit Dichlormethan, trocknete die vereinigten Extrakte über Magnesiumsulfat und dampfte sie im Vakuum ein. Der so erhaltene Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen und durch Zugabe von etherischer Chlorwasserstofflösung ins Hydrochlorid übergeführt. Nach dem Umkristallisieren aus wasserfreiem Ethanol erhielt man 6.2 g (33.3 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom Fp. 160-162°C. $C_{20}H_{23}N_{3}O_{2}$ + HCl (373.88)

Ber.: C 64.25 H 6.47 N 11.24 Cl 9.48 Gef.: 64.14 6.46 10.99 9.46

d) 2,4-Dihydro-5-phenyl-2-[1-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-4-piperidinyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on

Die Lösungen von 5.56 g (0.0165 mol) [1-(9H-Fluoren-9-yl-methoxycarbonyl)-4-piperidinyl]-hydrazin in 60 ml Tetrahydrofuran und von 3.7 g (0.0177 mol) N-(Ethoxycarbonyl)-benzthionamid in 30 ml Tetrahydrofuran wurden vereinigt und 1 Stunde lang unter Rückfluß gekocht, wobei Schwefelwasserstoff freigesetzt wurde. Das Lösemittel wurde im Vakuum abdestilliert, der verbliebene ölige Rückstand mit wenig Acetonitril aufgekocht. Man ließ erkalten, kühlte zusätzlich von außen mit Eiswasser und nutschte den entstandenen Niederschlag ab. Man erhielt 4.0 g (52 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom Fp. 142°C und $R_{\rm f}=0.38$ (Fließmittel 4).

IR (KBr): 1685.7 cm⁻¹ (C=O)

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

- 206 -

e) 2,4-Dihydro-5-phenyl-2-(4-piperidinyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on Die Mischung aus 9.0 g (0.0193 mol) 2,4-Dihydro-5-phenyl-2-[1-(9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl)-4-piperidinyl]-3H-1,2,4-triazol-3-on, 50 ml Tetrahydrofuran und 70 ml Diethylamin wurde bis zur Beendigung der dünnschichtchromatographisch verfolgten Reaktion bei Zimmertemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt, der verbliebene Rückstand mit 300 ml Wasser versetzt und 30 Minuten lang ultraschallbehandelt. Man nutschte vom Ungelösten ab und dampfte das wässerige Filtrat im Vakuum ein. Der so erhaltene Rückstand wurde mit wenig Methanol aufgekocht und nach dem Erkalten abgenutscht. Nach dem Trocknen erhielt man 0.58 g (12.3 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom Fp. 294°C (Z) und $R_f = 0.1$ (Fließmittel 1). IR (KBr): 1681.8 cm⁻¹ (C=O)

Beispiel A3

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Struktur:

3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-pyrido[2,3-d]-pyrimidinon

a) N-(2-Pyridinyl)-2,2-dimethylpropanamid

Zur Lösung von 94.1 g (1.0 mol) 2-Aminopyridin und 173 ml (1.25 mol) Triethylamin in 400 ml Dichlormethan tropfte man unter äußerer Kühlung mit Eiswasser 132.5 g (1.099 mol) Pivaloylchlorid in 150 ml Dichlormethan. Man rührte 2 Stunden bei Zimmertemperatur und filtrierte vom entstandenen Triethylaminhydrochlorid. Das Filtrat wurde mit Wasser und zweimal mit 5proz. wässeriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, danach über Natriumsulfat getrocknet. Nach üblicher Aufar- 207 -

beitung erhielt man 157.5 g (88.4 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom Fp. 74-76 °C.

PCT/EP97/04862

Entsprechend erhielt man:

N-(4-Pyridinyl)-2,2-dimethylpropanamid

Ausbeute: 74 % der Theorie

Fp. 137 - 140 °C (Diisopropylether)

IR (KBr): 1687 cm⁻¹ (C=O)

b) N-(3-Formyl-2-pyridinyl)-2,2-dimethylpropanamid

Unter Einhaltung einer Reaktionstemperatur von -78°C wurden zu einer Lösung von 89.1 g (0.5 mol) N-(2-Pyridinyl)-2,2-dimethylpropanamid in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran 781 ml (1.25 mol) einer 1.6-molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan zugetropft. Man ließ die Mischung langsam auf 0°C erwärmen und rührte 3 Stunden bei dieser Temperatur. Dann ließ man erneut auf -78°C abkühlen und tropfte unter Einhaltung dieser Temperatur die Lösung von 109.6 g (1.5 mol) Dimethylformamid in 150 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran zu. Man ließ auf 0°C kommen und rührte die Mischung anschließend in 1 l Eiswasser ein. Man säuerte zunächst mit 12proz. wässeriger Salzsäure an, stellte dann durch Zugabe von festem Kaliumcarbonat alkalisch und extrahierte erschöpfend mit Diethylether. Die vereinigten Etherauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand zeigte nach dem Umkristallisieren aus Diisopropylether den Fp. 83°C. Ausbeute: 94.0 g (91.2 % der Theorie).

Entsprechend erhielt man:

(1) N-(4-Formyl-3-pyridinyl)-2,2-dimethylpropanamid

Ausbeute: 52 % der Theorie

Rf: 0.5 (Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 90/10/0.1 v/v/v)

IR (KBr) des Hydrochlorids : 1695 cm⁻¹ (C=O)

 $MS: M^{+} = 206$

WO 98/11128

(2) N-(3-Formyl-4-pyridinyl)-2,2-dimethylpropanamid

Das in quantitativer Ausbeute erhaltene rötliche Öl wurde ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet

- 208 -

c) N-[3-[[[1-(Phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]methyl]-2-pyri-dinyl]-2,2-dimethylpropanamid

Die Lösung von 8.2 g (0.0398 mol) N-(3-Formyl-2-pyridinyl)-2,2-dimethylpropanamid und von 7.6 g (0.04 mol) 4-Amino-1-(phenyl-methyl)piperidin in 80 ml Methanol wurde portionsweise mit insgesamt 1.7 g (0.045 mol) Natriumborhydrid versetzt und insgesamt 24 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether verrieben und abgenutscht. Man erhielt 6.0 g (39.6 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom Fp. 138°C.

Entsprechend erhielt man:

(1) N-[4-[[[1-(Phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]methyl]-3-pyridinyl]-2,2-dimethylpropanamid

Ausbeute: 94 % der Theorie

Rf: 0.4 (Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 90/10/0.1 v/v/v) Das gelbliche Öl wurde ohne weitere Reinigung in der folgenden Stufe verwendet

(2) N-[3-[[[1-(Phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]methyl]-4-py-ridinyl]-2,2-dimethylpropanamid

Ausbeute: 11.6 % der Theorie

IR(KBr): 1689 (C=O) cm⁻¹

d) 2-Amino-3-[[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]methyl]pyridin

Das Gemisch aus 6.0 g (0.0158 mol) N-[3-[[[1-(Phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]methyl]-2-pyridinyl]-2,2-dimethylpropanamid

und 100 ml konz. Salzsäure wurde 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wurde im Vakuum eingedampft, der verbliebene Rückstand in wenig Wasser gelöst und durch Zugabe von festem Kaliumcarbonat alkalisch gestellt. Man extrahierte erschöpfend mit Essigsäureethylester, trocknete die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat und dampfte sie im Vakuum ein. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether gründlich verrieben und ergab 4.2 g (89.7 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom Fp. 114°C.

Entsprechend erhielt man:

(1) 3-Amino-4-[[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]methyl]-pyridin

Ausbeute: 96 % der Theorie

 $R_f: 0.42$ (Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 90/10/0.1 v/v/v)

Das gelbliche Öl wurde ohne weitere Reinigung in der folgenden Stufe verwendet

(2) 4-Amino-3-[[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]methyl]-pyridin

Ausbeute: quantitativ

Das gelbliche Öl wurde ohne weitere Reinigung in der folgenden Stufe verwendet

e) 3,4-Dihydro-3-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-2(1H)-pyri-do[2,3-d]-pyrimidinon

Die Mischung aus 4.2 g (0.0142 mol) 2-Amino-3-[[[1-(Phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]methyl]-pyridin, 2.4 g (0.0148 mol) N,N'-Carbonyldiimidazol und 50 ml Dimethylformamid wurde 30 Minuten lang auf 100°C erhitzt. Das noch warme Gemisch wurde in 300 ml Eiswasser eingerührt, der ausfallende Niederschlag abgenutscht und aus Acetonitril umkristallisiert. Nach dem Trocknen im Vakuum erhielt man 4.5 g (98.3 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom Fp. 187°C.

Entsprechend erhielt man:

(1) 3,4-Dihydro-3-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-2(1H)-

pyrido[3,4-d]-pyrimidinon

Farblose Kristalle

Ausbeute: 33 % der Theorie IR (KBr): 1676 cm^{-1} (C=0)

 $MS: M^{+} = 322$

(2) 3,4-Dihydro-3-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-2(1H)-pyrido[4,3-d]-pyrimidinon

Fp. 155 °C (Z)

Ausbeute: 99 % der Theorie IR (KBr): 1680 cm⁻¹ (C=O)

f) 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-pyrido[2,3-d]-pyrimi-dinon

Die Lösung von 4.7 g (0.0146 mol) 3,4-Dihydro-3-[1-(phenyl-methyl)-4-piperidinyl]-2(1H)-pyrido[2,3-d]-pyrimidinon in 50 ml Methanol wurde bei einer Temperatur von 50°C und in Gegenwart von 2.0 g 20proz. Palladiumkohle bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Nach Entfernung des Katalysators und des Lösemittels erhielt man 3.3 g (97.3 % der Theorie) eines farblosen Öls vom $R_{\rm f}=0.35$ (FM1). IR (KBr): 1660.6 cm⁻¹ (C=0)

Entsprechend erhielt man:

(1) 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl]-2(1H)-pyrido[3,4-d]-pyrimidinon

Farblose Kristalle

Ausbeute: 95 % der Theorie IR (KBr): 1662 cm⁻¹ (C=O)

 $MS: M^{+} = 232$

(2) 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl]-2(1H)-pyrido[4,3-d]-pyrimidinon
Gelbliches Harz

PCT/EP97/04862

Ausbeute: 97 % der Theorie IR (KBr): 1672 cm^{-1} (C=O)

 $R_{f}: 0.12 (FM1)$

Beispiel A4

WO 98/11128

3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-oxochinazolin-7-carbonsäuremethylester

a) (E)-1-(Dimethylamino)-2-[4-(methoxycarbonyl)-2-nitrophenyl]-ethen

Die Mischung aus 98.3 g (0.504 mol) 4-Methyl-3-nitrobenzoesäuremethylester, 78.0 g (0.655 mol) N,N-Dimethylformamiddimethylacetal und 1 l Dimethylformamid wurde 3 Stunden lang auf 140°C erhitzt. Das Lösemittel wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit 1 l Methanol gründlich verrieben. Nach dem Trocknen im Vakuum erhielt man 119.5 g (94.7 % der Theorie) einer roten, amorphen Substanz, die ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wurde.

b) 4-(Methoxycarbonyl)-2-nitrobenzaldehyd

Zu der Mischung aus 119.5 g (0.478 mol) (E)-1-(Dimethylamino)-2-[4-(methoxycarbonyl)-2-nitrophenyl]-ethen und 1.3 l Wasser-Tetrahydrofuran-Gemisch (1/1 v/v) gab man portionsweise 308.0 g (1.44 mol) Natriummetaperiodat, wobei man durch äußere Kühlung mit Eiswasser die Reaktionstemperatur auf unter +30°C regulierte. Man rührte die Mischung noch 2.5 Stunden bei Zimmertemperatur und filtrierte sie anschließend. Der Niederschlag wurde gründlich mit Essigsäureethylester gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässerige erschöpfend mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten Essigesterphasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das nach einem Tage kristallisierende Öl wurde ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet. Ausbeute: 87 g (87 % der Theorie).

c) 4-[[[1-(Phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]methyl]-3-nitrobenzoesäuremethylester

Zu der Lösung von 41.0 g (0.215 mol) 4-Amino-1-(phenylmethyl) piperidin und 45.0 g (0.215 mol) 4-(Methoxycarbonyl)-2-nitrobenzaldehyd in 1 l Methanol gab man bei Zimmertemperatur portionsweise 8.3 g (0.22 mol) Natriumborhydrid und rührte anschließend 30 Minuten lang bei der gleichen Temperatur. Das Gemisch wurde in 1 l Eiswasser eingerührt und mit tert.-Butylmethylether erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt, der Rückstand in möglichst wenig Methanol gelöst und durch Behandlung mit methanolischer Chlorwasserstoff-Lösung ins Hydrochlorid übergeführt. Das kristalline Salz wurde abgenutscht, mit Methanol und Diethvlether gewaschen, danach in Wasser aufgenommen und mit gesättigter wässeriger Kaliumcarbonat-Lösung alkalisch gestellt. Die erhaltene Mischung wurde mit Essigsäureethylester erschöpfend extrahiert, die vereinigten Essigesterauszüge über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhielt 58.2 q (70.6 % der Theorie) eines gelbroten Öls, das ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wurde.

- d) 3-Amino-4-[[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]methyl]-benzoesäuremethylester
- Die Lösung von 58.0 g (0.151 mol) 4-[[[1-(Phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]methyl]-3-nitrobenzoesäuremethylester in 800 ml Methanol wurde in Gegenwart von 10 g 5proz. Rhodiumkohle 7 Stunden lang bei Zimmertemperatur hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft. Man erhielt 50.0 g (93.7 % der Theorie) an farblosen Kristallen, die ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wurden.
- e) 3,4-Dihydro-3-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-2(1H)-oxo-<u>chinazolin-7-carbonsäuremethylester</u>

 Hergestellt analog Beispiel A3e) aus 3-Amino-4-[[[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]amino]methyl] -benzoesäuremethylester und

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

 $N,N'\mbox{-}Carbonyl\mbox{-}diimidazol$ in einer Ausbeute von 66.3 % der Theorie. Schwach gelbliche Kristalle.

IR (KBr): 1714.6; 1664.5 cm⁻¹ (C=O)

f) 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-oxochinazolin-7-carbonsäuremethylester

Die Lösung von 35.5 g (0.0936 mol) 3,4-Dihydro-3-[1-(phenyl-methyl)-4-piperidinyl]-2(1H)-oxochinazolin-7-carbonsäuremethylester in 400 ml Methanol wurde in Gegenwart von 5 g 10proz. Palladiumkohle 5 Stunden lang bei 50°C hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit 150 ml Essigsäureethylester verrieben und anschließend abgenutscht. Nach dem Trocknen im Vakuum erhielt man 20.4 g (75.3 % der Theorie) an farblosen Kristallen, die ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wurden.

IR (KBr): 1718.5; 1672.2 cm⁻¹ (C=O)

Analog wurden hergestellt:

(1) 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon

 $R_f: 0.3 (FM1)$

IR (KBr): 1662.5 cm⁻¹ (C=O)

- (2) 3,4-Dihydro-8-methoxy-3-(4-piperidiny1)-2(1H)-chinazolinon R_f : 0.35 (FM1)
- (3) 3,4-Dihydro-6,7-dimethoxy-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazo-linon

 $R_{f}: 0.40 \text{ (FM1)}$

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

Beispiel A5

3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-1H-thieno[3,4-d]pyrimidin-2-on-trifluoracetat

a) 4-(Ethoxycarbonylamino)-thiophen-3-carbonsäuremethylester
Die Mischung aus 50.0 g (0.258 mol) 4-Aminothiophen-3-carbonsäuremethylester-hydrochlorid, 700 ml Toluol, 26 g (0.257 mol)
Triethylamin und 27 ml (0.283 mol) Chlorkohlensäureethylester
wurde 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man filtrierte vom
Unlöslichen, dampfte das Filtrat im Vakuum ein und kristallisierte den Rückstand aus Petrolether um. Man erhielt 59.0 g
(99.8 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom Fp. 52°C.

Entsprechend erhielt man aus 3-Aminothiophen-2-carbonsäuremethylester und Chlorkohlensäureethylester den kristallinen 3-(Ethoxycarbonylamino)-thiophen-2-carbonsäuremethylester in einer Ausbeute von 98.7 % der Theorie.

IR (KBr): 1739.7; 1622 cm⁻¹ (C=0, C=C)

b) 4-(Ethoxycarbonylamino)-thiophen-3-carboxaldehyd
In die eiskalte Suspension von 12.9 g (0.34 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 800 ml tert.-Butyl-methylether wurde bei einer Reaktionstemperatur von ca. 0°C die Lösung von 59.1 g (0.258 mol) 4-(Ethoxycarbonylamino)-thiophen-3-carbonsäuremethylester in 200 ml tert.-Butyl-methylether eingetropft, die Mischung anschließend noch 2 Stunden bei 10°C gerührt. Dann tropfte man nacheinander 13 ml Wasser, 13 ml 2N wässerige Natronlauge und 39 ml Wasser zu und rührte 1 Stunde bei Zimmertemperatur. Man filtrierte, gab zum Filtrat portionsweise und unter Rühren 500 g aktiviertes Mangan(IV)-oxid. Nach Beendigung der dünnschichtchromatographisch verfolgbaren Reaktion wurde abermal filtriert, das Filtrat anschließend im Vakuum eingedampft. Der kristallin erstarrende Rückstand wurde ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet. Ausbeute: 28.2 g (54.9 % der Theorie).

Entsprechend erhielt man aus 3-(Ethoxycarbonylamino)-thiophen-2-carbonsäuremethylester den <u>3-(Ethoxycarbonylamino)-thiophen-</u> <u>2-carboxaldehyd</u> in einer Ausbeute von 71.9 % der Theorie.

c) 4-[[[1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidinyl]amino]methyl]-3-(ethoxycarbonylamino)-thiophen

Die Mischung aus 28.2 g (0.142 mol) 4-(Ethoxycarbonylamino)thiophen-3-carboxaldehyd, 28.2 g (0.141 mol) 4-Amino-1-(1,1dimethylethoxycarbonyl)piperidin und 300 ml Toluol wurde unter
Verwendung eines Wasserabscheiders bis zur Beendigung der Wasserbildung unter Rückfluß gekocht. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in 300 ml Methanol gelöst und bei
Zimmertemperatur portionsweise mit 5.5 g (0.145 mol) Natriumborhydrid versetzt. Man rührte noch 1 Stunde bei Zimmertemperatur, dampfte dann im Vakuum ein und verteilte den Rückstand
zwischen Wasser und tert.-Butyl-methylether. Die organische
Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom
Lösemittel befreit. Der ölige Rückstand wurde ohne Reinigung
weiterverarbeitet. Ausbeute: 54.0 g (99.9 % der Theorie).

Entsprechend erhielt man aus 3-(Ethoxycarbonylamino)-thiophen-2-carboxaldehyd, 4-Amino-1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)pipe-ridin und Natriumborhydrid das 2-[[[1-(1,1-Dimethylethoxy-carbonyl)-4-piperidinyl]amino]methyl]-3-(ethoxycarbonylamino)-thiophen in einer Ausbeute von 100 % der Theorie.

IR (KBr): 1728.1; 1693.4 cm⁻¹ (C=0)

d) 3,4-Dihydro-3-[1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidinyl]-1H-thieno[3,4-d]pyrimidin-2-on

Die Lösung von 54.0 g (0.141 mol) 4-[[1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidinyl]amino]methyl]-3-(ethoxycarbonylamino)-thiophen in 300 ml Dimethylformamid wurde 4 Stunden lang unter Rückfluß gekocht. Nach Beendigung der dünnschichtchromatographisch verfolgbaren Reaktion wurde der noch warme Ansatz in 1 l Eiswasser eingerührt. Der kristalline Niederschlag wurde abgenutscht und im Umlufttrockenschrank bei 30°C getrocknet.

Ausbeute: 47.5 g (99.8 % der Theorie).

WO 98/11128

- 216 - -

Entsprechend erhielt man aus 2-[[[1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidinyl]amino]methyl]-3-(ethoxycarbonylamino)thiophen das 3,4-Dihydro-3-[1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-4piperidinyl]-1H-thieno[3,2-d]pyrimidin-2-on in einer Ausbeute von 71 % der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 200°C (Acetonitril).

IR (KBr): 1683.8; 1654.8 cm⁻¹ (C=O)

e) 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-1H-thieno[3,4-d]pyrimidin-2on-trifluoracetat

Die Mischung von 10.0 g (0.0296 mol) 3,4-Dihydro-3-[1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl) -4-piperidinyl] -1H-thieno[3,4-d]pyrimidin-2-on und 50 ml Trifluoressigsäure wurde 30 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt. Der nach Entfernung der überschüssigen Trifluoressigsäure verbleibende Rückstand wurde mit Diethylether verrieben und abgenutscht. Man erhielt 5.8 g (55.8 % der Theorie) an farblosen Kristallen, die ohne weitere Reinigung verwendet wurden.

IR (KBr): 1664.5 cm^{-1} (C=O)

Entsprechend erhielt man aus 3,4-Dihydro-3-[1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidinyl]-1H-thieno[3,2-d]pyrimidin-2-on und Trifluoressigsäure das kristalline 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-1H-thieno[3,2-d]pyrimidin-2-on-trifluoracetat in einer Ausbeute von 100 % der Theorie.

IR (KBr): 1685.7; 1656.8 cm⁻¹ (C=O)

Beispiel A6

3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)chinolon-hydrochlorid Die Mischung aus 1.1 g (4.949 mmol) 3-(4-Pyridinyl)-2(1H)chinolon (D. R. Bragg und D. G. Wibberley, J. Chem. Soc. 1961, 5074 - 5077), 100 ml Ethanol, 5 ml (5 mmol) 1 N Salzsäure und 0.2 g Platin(IV)-oxid wurde 4 Stunden lang bei Zimmertemperatur hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Isopropanol verrieben. Die

- 217 -

ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht, mit Isopropanol und Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Ausbeute:

0.64 g (56.2 % der Theorie).

IR (KBr): 1666.4 cm^{-1} (C=O)

 $MS: M^{+} = 230$

m/e = 146, 84

Beispiel A7

3-(4-Piperidinyl)-2(1H)-chinolon

Die Mischung aus 8.6 g (0.0387 mol) 3-(4-Pyridinyl)-2(1H)-chinolon, 1.2 l Ethanol, 39 ml (0.039 mol) l N Salzsäure und 8.0 g 10proz. Palladiumkohle wurde bis zur Aufnahme von ca. 0.08 mol Wasserstoff bei einer Temperatur von 40°C hydriert. Die Mischung wurde vom Katalysator befreit, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 200 ml Wasser aufgenommen und ammoniakalisch gestellt. Man gab Kochsalz bis zur Sättigung zu und extrahierte kontinuierlich mit Dichlormethan unter Verwendung eines Perforators. Die Dichlormethanphase wurde eingedampft, der verbleibende Rückstand an Kieselgel unter Verwendung von FM1 zum Eluieren chromatographisch von Nebenprodukten getrennt. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt, vom Lösemittel befreit, in wenig Isopropanol gelöst und mit ethanolischer Chlorwasserstoff-Lösung ins Hydrochlorid überge. Farblose Kristalle. Ausbeute: 2.68 g (26.2 % der Theorie).

 $MS: M^{+} = 228$

IR (KBr): 1651 cm^{-1} (C=0)

Beispiel A8

5-Chlor-3,4-dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon Die eiskalte Lösung von 6.3 g (0.0177 mol) 5-Chlor-3,4-dihydro-3-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-2(1H)-chinazolinon (herge-stellt analog Beispiel A4e)) in 50 ml Dichlormethan wurde unter Einhaltung einer Reaktionstemperatur von 0°C tropfenweise mit 3.34 g (0.0234 mol) Chlorkohlensäure- α -chlorethylester versetzt, wonach man langsam auf Zimmertemperatur kommen ließ. Das

Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand in 50 ml Methanol aufgenommen und 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten nutschte man den entstandenen farblosen Niederschlag ab. Ausbeute: 2.0 g (42.5 % der Theorie). IR (KBr): 1666.4 cm^{-1} (C=O)

- 218 -

Beispiel A9

6-Brom-3, 4-dihydro-3-(4-piperidiny1)-2(1H)-chinazolinonhydrobromid

Zur Lösung von 6.16 g (0.075 mol) Natriumacetat und 11.565 g (0.05 mol) 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon in einem Gemisch aus 150 ml Eisessig und 35 ml Wasser tropfte man unter Rühren und Einhaltung einer Reaktionstemperatur von 13 bis 15°C die Lösung von 8.8 g (0.055 mol) wasserfreiem Brom in 20 ml Eisessig. Man filtrierte und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wurde zwecks Entfernung anorganischer Bestandteile fünfmal in jeweils 50 ml Dichlormethan aufgenommen, filtriert und eingedampft, dann mit wenig Acetonitril verrieben, wobei Kristallisation eintrat. Man nutschte ab, wusch mit Acetonitril/Diethylether (1/1 v/v) und erhielt nach dem Trocknen im Vakuum 5.5 g an farblosen Kristallen vom Fp. 288°C (Z). Durch Aufarbeiten der Mutterlaugen erhielt man weitere 4.5 g an Material gleicher Qualität. Gesamtausbeute: 10.0 g (51 % der Theorie).

 $C_{13}H_{17}Br_2N_3O$ (391.10)

Ber.: C 39.92 H 4.38 Br 40.86 N 10.74 Gef.: 39.72 4.36 41.56 10.24

IR (KBr): 1670.3 cm-1 (C=O)

Beispiel A10

3-(4-Piperidinyl)-2,4(1H,3H)-chinazolindion

a) 2-Amino-N-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-benzamid Zur eiskalten Lösung von 28 ml (134 mmol) 4-Amino-1-(phenylmethyl)piperidin in 200 ml Tetrahydrofuran gab man portionsweise 21.9 g (134 mmol) Isatosäureanhydrid. Die entstandene Suspension wurde 2½ Stunden bei Zimmertemperatur und 2½ Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt, danach vom Lösemittel befreit. Der Rückstand wurde in 100 ml heißem Ethanol gelöst, die entstandene Lösung nach Zugabe von 5 g Aktivkohle heiß filtriert. Der nach dem Erkalten ausgefallene Kristallbrei wurde abgenutscht, mit Diisopropylether gewaschen und im Vakuum bei 50°C getrocknet. Man erhielt 28.3 g an farblosen Kristallen. Aus den vereinigten Mutterlaugen ließen sich weitere 5.1 g eines Produktes gleicher Qualität isolieren. Gesamtausbeute: 33.4 g (80.6 % der Theorie). IR (KBr): 1620 cm^{-1} (C=0)

 $MS: M^{+} = 309$

b) 3-[1-(Phenylmethyl)-4-piperidinyl]-2,4(1H,3H)-chinazolindion Hergestellt analog Beispiel A3e) aus 2-Amino-N-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-benzamid und N,N'-Carbonyldiimidazol in einer Ausbeute von 97.8 % der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 223°C.

IR (KBr): 1720; 1647 cm⁻¹ (C=0)

 $MS: M^+ = 335$

c) 3-(4-Piperidinyl)-2,4(1H,3H)-chinazolindion

Hergestellt analog Beispiel A3f) aus 3-[1-(Phenylmethyl)-4-piperidiny1]-2,4(1H,3H)-chinazolindion durch Hydrogenolyse in Gegenwart von Palladiumkohle in einer Ausbeute von 70 % der Theorie.

 $R_{f}: 0.075 (FM1)$

IR (KBr): 1703; 1657 cm⁻¹ (C=0)

Beispiel A11

3,4-Dihydro-3-[1-(4-piperidinyl)-4-piperidinyl]-2(1H)-china-zolinon

a) 3,4-Dihydro-3-[1-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-4-piperidinyl]-4-piperidinyl]-2(1H)-chinazolinon

Die Mischung aus 5.75 g (0.0249 mol) 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl) -2(1H) -chinazolinon, 4.75 g (0.0251 mol) 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon und 100 ml Ethanol wurde 30 Minuten lang im Ultraschallbad behandelt, dann mit 9.5 ml (0.031 mol) Titan(IV)-isopropylat versetzt, wobei nach 10 Minuten ein Kristallbrei entstand. Anschließend erwärmte man unter weiterer Verwendung des Ultraschallbads 2½ Stunden auf maximal 35°C, ließ dann auf Zimmertemperatur abkühlen und setzte portionsweise 1.05 g (0.0167 mol) Natriumcyanoborhydrid zu, wobei man mittels verdünnter methanolischer Chlorwasserstofflösung den pH auf 5 - 6 hielt, und hielt 24 Stunden bei Zimmertemperatur. Nach dieser Zeit gab man abermals 1.05 g (0.0167 mol) Natriumcyanoborhydrid zu und verfuhr wie oben. Nach insgesamt 48 Stunden Reaktionszeit zersetzte man durch Zugabe von Wasser und arbeitete wie üblich auf. Das anfallende Rohprodukt wurde an Kieselgel unter Verwendung von FM4 zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt 7.05 g (70 % der Theorie) einer farblosen kristallinen Substanz.

Entsprechend erhielt man aus Tropinon und 1-(Phenylmethyl)piperazin das $exo-4-(8-Methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl)-1-(phenylmethyl)piperazin in einer Ausbeute von 48.9 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz vom <math>R_f=0.36$ (FM1).

b) 3,4-Dihydro-3-[1-(4-piperidinyl)-4-piperidinyl]-2(1H)-chinazolinon

Hergestellt analog Beispiel A3f) aus 3,4-Dihydro-3-[1-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-2(1H)-chinazolinon durch Hydrogenolyse, jedoch unter Verwendung von Pearlmans Katalysator, in einer Ausbeute von 92 % der Theorie. Farblose

Kristalle vom $R_f=0.48$ (Macherey-Nagel, POLYGRAM SIL G/UV₂₅₄ Fertigfolien für die DC; Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/Cyclohexan/konz. Amoniak 68/20/10/5 v/v/v/v).

IR (KBr): 1660.6 cm^{-1} (C=O)

 $MS: M^+ = 314$

Beispiel A12

3-(4-Piperidinyl)-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-2(1H)-chinazolinon-acetat

Die Lösung von 5.0 g (17.17 mmol) 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon-acetat in 70 ml Methanol wurde bei Zimmertemperatur und in Gegenwart von 1.0 g Rhodium(III)-oxid-Platin(IV)-oxidhydrat-Katalysator (46.45 % Rhodium, 20.15% Platin) bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Man befreite vom Katalysator und vom Lösemittel, verrieb den Rückstand mit 10 ml Diisopropylether und einigen Tropfen Isopropanol und nutschte das entstandene Kristallisat ab. Nach dem Trocknen im Vakuum erhielt man 4.4 g (86.2 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom $R_{\rm f}=0.3$ (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 7.5/2.5/0.5 v/v/v).

IR (KBr): 1641 cm^{-1} (C=O)

 $MS: M^+ = 237$

Beispiel A13

1.1-Dioxido-2-(4-piperidinyl)-3(4H)-1.2.4-benzothiadiazinon

a) 2-Nitro-N-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-benzensulfonsäureamid

Unter äußerer Kühlung mit Eiswasser tropfte man zur Lösung von 38.0 g (0.2 mol) 4-Amino-1-(phenylmethyl)piperidin und 22.0 g (0.22 mol) Triethylamin in 250 ml Chloroform die Lösung von 44.3 g (0.2 mol) 2-Nitrobenzensulfonylchlorid in 250 ml Chloroform. Nach Entfernung der Kühlung wurde noch weitere 30 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt, die Reaktionsmischung dann zweimal mit je 1 l Wasser ausgeschüttelt. Die wässerigen Auszüge wurden noch einmal mit 100 ml Dichlormethan extrahiert, die

vereinigten organischen Phasen anschließend über Natriumsulfat getrocknet und im Vakumm eingedampft. Die in einer Ausbeute von 75.0 g (99.9 % der Theorie) erhaltene hochviskose, hellbraune Substanz wurde ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet. IR (KBr): 3363.7 (NH); 1541.0 (NO₂); 1365.5 (NO₂ oder SO₂); $1346.2 \text{ (NO}_2 \text{ oder SO}_2); 1168.8 \text{ (SO}_2) \text{ cm}^{-1}$

- 222 -

b) 2-Amino-N-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-benzensulfonsäureamid

Zu der Lösung von 75.0 g (0.2 mol) 2-Nitro-N-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-benzensulfonsäureamid in 2.0 l Ethanol tropfte man bei Zimmertemperatur die Lösung von 174.0 g (0.828 mol) Natriumdithionit-dihydrat in 700 ml Wasser. Nach Abklingen der exothermen Reaktion erhitzte man 4.5 Stunden unter Rückfluß, destillierte dann das Ethanol ab und extrahierte die verbliebene wässerige Phase erschöpfend mit Dichlormethan. Die vereinigten Dichlormethanauszüge wurden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, der verbliebene Rückstand an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 80/20/0.25 (v/v/v) zum Eluieren säulenchromato-graphisch gereinigt. Man erhielt 6.5 g (8.6 % der Theorie) eines hochviskosen Öls.

IR(KBr): 1319.2, 1153.4 cm⁻¹ (SO₂)

c) 1,1-Dioxido-2-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-3(4H)-1,2,4-<u>benzothiadiazinon</u>

Hergestellt analog Beispiel A3e) aus 2-Amino-N-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-benzensulfonsäureamid und N,N'-Carbonyldiimidazol in einer Ausbeute von 78 % der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 169-171°C.

IR(KBr): 1693.4 (C=O); 1359.7, 1340.4, 1188.1 (SO₂) cm⁻¹

d) 1,1-Dioxido-2-(4-piperidinyl)-3(4H)-1,2,4-benzothiadiazinon Hergestellt analog Beispiel A3f), jedoch unter Verwendung von Pearlmans Katalysator an Stelle von Palladiumkohle, in einer Ausbeute von 90 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz. IR(KBr): 1705.0 (C=0) cm⁻¹

PCT/EP97/04862

- 223 -

Beispiel A14

WO 98/11128

3,4-Dihydro-2,2-dioxido-3-(4-piperidinyl)-2,1,3-benzothiadiazin

a) 3,4-Dihydro-2,2-dioxido-3-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-2,1,3-benzothiadiazin

Bei Rückflußtemperatur wurde zu einer Lösung von 3.4 g (0.0354 mol) Sulfamid in 200 ml Pyridin die Lösung von 11.0 g (0.0372 mol) 2-Amino-N-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-benzenmethanamin in 200 ml Pyridin innerhalb von 1.5 Stunden zugetropft und die Mischung anschließend 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Mischung wurde vom Lösemittel befreit, der Rückstand unter Verwendung von Essigsäureethylester/Methanol 9/1 (v/v) zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt 5.5 g (43.5 % der Theorie) einer farblosen, amorphen Substanz.

IR(KBr): 1344.3, 1166.9 cm⁻¹ (SO₂)

b) 3,4-Dihydro-2,2-dioxido-3-(4-piperidinyl)-2,1,3-benzothiadiazin

Hergestellt analog Beispiel A3f) aus 3,4-Dihydro-2,2-dioxido-3-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-2,1,3-benzothiadiazin durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Palladiumkohle in quantitativer Ausbeute. Farblose, amorphe Substanz. $IR(KBr): 1263.3, 1105.1 \text{ cm}^{-1} (SO_2)$

Beispiel A15

D, L-4-Phenyl-1-(4-piperidinyl)-imidazolidin-2,5-dion

a) N²-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-N-[1-(phenylmethyl)-4-pipe-ridinyl]-D,L-phenylglycinamid

Die Mischung aus 10.0 g (0.0398 mol) N²-(1,1-Dimethylethoxy-carbonyl)-D,L-phenylglycin, 7.57 g (0.0398 mol) 4-Amino-1-(phenylmethyl)piperidin, 10 ml Triethylamin, 12.8 g (0.0399 mol) TBTU und 5.4 g (0.0353 mol) N-Hydroxybenzotriazol-hydrat

WO 98/11128

- 224 -

in 200 ml THF-DMF-Gemisch (1/1 v/v) wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Der nach Entfernung des Lösemittels verbliebene Rückstand wurde in Essigsäureethylester aufgenommen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 14.8 q (87.8 % der Theorie) einer farblosen, amorphen Substanz. IR(KBr): 1701.1, 1676.0, 1652.9 cm⁻¹ (C=0)

Analog erhielt man aus N²-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-D,Lphenylalanin und 4-Amino-1-(phenylmethyl)piperidin in einer Ausbeute von 85 % der Theorie $N^2 - (1, 1-Dimethylethoxycarbonyl) -$ N-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-D,L-phenylalaninamid. Farblose, amorphe Substanz vom $R_f = 0.83$ (Fließmittel: Dichlormethan/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak = 70/15/15/2 v/v/v/v).

 $IR(KBr): 1683.8, 1651.0 cm^{-1} (C=0)$

b) N-[1-(Phenylmethyl)-4-piperidinyl]-D,L-phenylglycinamid-bistrifluoracetat_

Hergestellt analog Beispiel A5e) aus N^2 -(1,1-Dimethylethoxycarbonyl) - N- [1-(phenylmethyl) - 4-piperidinyl] - D, L-phenylglycinamid und Trifluoressigsäure in quantitativer Ausbeute. Farblose, amorphe Substanz vom $R_f = 0.56$ (FM1).

Analog erhielt man aus N^2 -(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-N-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-D,L-phenylalaninamid in einer Ausbeute von 92 % der Theorie das N-[1-(Phenylmethyl)-4-piperidinyll-D, L-phenylalaninamid-bis-trifluoracetat.

 $IR(KBr): 1670.3 \text{ cm}^{-1} (C=0)$

c) D,L-4-Phenyl-1-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-imidazolidin-2,5-dion

Hergestellt analog Beispiel A3e) aus N-[1-(Phenylmethyl)-4piperidinyl]-D,L-phenylglycinamid und N,N'-Carbonyldiimidazol in einer Ausbeute von 57.3 % der Theorie. Farblose Kristalle $vom R_f = 0.68$.

 $IR(KBr): 1774.4, 1712.7 \text{ cm}^{-1} (C=0)$

WO 98/11128

- 225 -

Analog erhielt man aus N-[1-(Phenylmethyl)-4-piperidinyl]-D,Lphenylalaninamid in einer Ausbeute von 93 % der Theorie das D, L-4-(Phenylmethyl)-1-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-imidazolidin-2,5-dion. Farblose, feine Kristalle vom $R_f = 0.6$ (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/Cyclohexan/konz. Ammoniak = 7/1.5/1.5/0.2 v/v/v/v).

 $IR(KBr): 1764.8, 1708.8 cm^{-1} (C=0)$

 $MS: M^{+} = 363$

d) D, L-4-Phenyl-1-(4-piperidinyl)-imidazolidin-2,5-dion Hergestellt analog Beispiel A3f) aus D,L-4-Phenyl-1-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-imidazolidin-2,5-dion durch Hydrogenolyse in Gegenwart von Palladiumkohle in einer Ausbeute von 84.3 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz vom $R_f = 0.5$. $IR(KBr): 1766.7, 1706.9 cm^{-1} (C=0)$

Analog erhielt man aus D, L-4-(Phenylmethyl)-1-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-imidazolidin-2,5-dion das D.L-4-(Phenylmethyl) - 1 - (4 - piperidinyl) - imidazolidin - 2,5 - dion. Farblose Kristalle vom $R_f = 0.24$ (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/Cyclohexan/konz. Ammoniak = $7/1.5/1.5/0.2 \ v/v/v/v$). $IR(KBr): 1766.7, 1705.0 cm^{-1} (C=0)$

Beispiel A16

1,3-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(2H)-imidazo[4,5-c]chinolon

a) 1-[2-(Acetylamino)phenyl]-2-bromethanon

Zur siedenden Lösung von 50.0 g (0.282 mol) 1-[2-(Acetylamino)phenyl]ethanon in 400 ml Chloroform tropfte man bei Zimmertemperatur 45.0 g (0.282 mol) trockenes Brom. Das Lösemittel wurde abdestilliert, der Rückstand zwischen Dichlormethan und gesättigter, eiskalter Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Diethylether verrieben und abgenutscht. Nach dem Trocknen im Vakuum

erhielt man 35.4 g (49 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom $R_{\rm f}$ = 0.48 (Fließmittel: Petrolether/Essigsäureethylester $2/1~{\rm v/v}$).

- 226 -

IR(KBr): 1685.69, 1664.47 cm⁻¹ (C=O)

 $MS: M^{\dagger} = 255/257 (Br)$

b) 4-[2-(Acetylamino)phenyl]-1,3-dihydro-1-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-2H-imidazol-2-on

Zur Lösung von 26.3 g (0.138 mol) 4-Amino-1-(phenylmethyl)-piperidin und 17.8 g (0.138 mol) DIEA in 300 ml Dichlormethan tropfte man die Lösung von 35.4 g (0.138 mol) 1-[2-(Acetyl-amino)phenyl]-2-bromethanon in 150 ml Dichlormethan und hielt die Mischung anschließend noch 2 Stunden lang bei Zimmertemperatur. Unter äußerer Kühlung mit Eis gab man dann 13.5 g (0.20 mol) Natriumcyanat und 12 ml Eisessig zu und rührte die Mischung über Nacht im auftauenden Eisbad. Man wusch mit Wasser und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, trocknete über Natriumsulfat und befreite vom Lösemittel. Der Rückstand wurde mit 50 ml Essigsäureethylester-Methanol-Gemisch (9/1 v/v) verrieben, die entstandenen Kristalle abgenutscht, mit Essigester gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 37.0 g (68.7 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom $R_{\rm f} = 0.41$ (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol 9/1 v/v).

 $IR(KBr): 1678 cm^{-1} (C=0)$

 $MS: M^+ = 390 (Br)$

c) 4-(2-Aminophenyl)-1,3-dihydro-1-[1-(phenylmethyl)-4-pipe-ridinyl]-2H-imidazol-2-on

Die Mischung von 3.0 g (7.68 mmol) 4-[2-(Acetylamino)phenyl]-1,3-dihydro-1-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-2H-imidazol-2-on, 50 ml 5 N Natronlauge und 25 ml Ethanol wurde 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde die organische Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt in quantitativer Ausbeute eine farblose, amorphe Substanz vom $R_{\rm f}=0.53$ (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol 9/1 v/v).

d) 1,3-Dihydro-3-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-2(2H)-imi-dazo[4,5-c]chinolon

Die Lösung von 2.67 g (7.66 mmol) 4-(2-Aminophenyl)-1,3-dihydro-1-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-2H-imidazol-2-on in 50 ml Chloroform wurde mit 3.0 g Paraformaldehyd versetzt und 3.5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Der nach dem Abdampfen des Lösemittels verbliebene Rückstand wurde in 100 ml Methanol aufgenommen und mit methanolischer Chlorwasserstoff-Lösung sauer gestellt. Nach einstündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde in 300 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung eingegossen. Die entstandene Mischung wurde mit Essigsäure-ethylester erschöpfend extrahiert, die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung von FM4 zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Aus den geeigneten Fraktionen isolierte man 0.5 g (18.2 % der Theorie) einer farblosen, amorphen Substanz vom Rf = 0.24 (FM4).

 $IR(KBr): 1689 cm^{-1} (C=0)$

 $MS: M^{+} = 358 (Br)$

e) 1.3-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(2H)-imidazo[4.5-c]chinolon Hergestellt analog Beispiel A3f) aus 1.3-Dihydro-3-[1-(phenyl-methyl)-4-piperidinyl]-2(2H)-imidazo[4.5-c]chinolon durch Hydrogenolyse in Gegenwart von Palladiumkohle in einer Ausbeute von 98.5 % der Theorie. Farblose Kristalle vom $R_f=0.63$ (FM1).

Beispiel A17

Herstellung von β -(Methoxycarbonyl)-arenbutansäuren

3.5-Dibrom-4-hydroxy-\(\beta\)- (methoxycarbonyl) -benzenbutansäure

a) <u>4-(Phenylmethoxy)-benzaldehyd</u>

Zu der Lösung von 36.6 g (0.3 mol) 4-Hydroxybenzaldehyd in 100 ml Ethanol tropfte man nacheinander die Lösung von 12.0 g (0.3 mol) Natriumhydroxid in 100 ml Wasser und die Lösung von 36.5 ml (0.307 mol) Benzylbromid in 100 ml Ethanol und hielt

- 228 -

die Mischung anschließend 1 Stunde lang bei 50°C. Das Ethanol wurde, zuletzt im Vakuum, weitestgehend abdestilliert, die verbleibende wässerige Emulsion zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Die Essigesterphase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbliebene Rückstand kristallisierte beim Verreiben mit Petrolether und wurde aus Diisopropylether umkristallisiert. Man erhielt 48.0 g (75.4 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom Fp. 118 - 122°C.

b) 3-(Methoxycarbonyl)-4-[(4-phenylmethoxy)phenyl]-3-butensäure Zu einer frisch bereiteten Lösung von 2.3 g (0.1 mol) Natrium in 300 ml wasserfreiem Methanol gab man 14.6 g (0.1 mol) Bernsteinsäuredimethylester und tropfte nach halbstündigem Rühren die Lösung von 21.2 g (0.1 mol) 4-(Phenylmethoxy)-benzaldehyd in 100 ml wasserfreiem Methanol zu. Danach kochte man 6 Stunden unter Rückfluß, destillierte das Methanol unter Normaldruck ab und hielt den verbleibenden Sumpf 30 Minuten bei einer Reaktionstemperatur von 80°C. Der erhaltene zähe Brei wurde in 1 l eines Eisessig-Wasser-Gemischs (1/1 v/v) eingerührt, das anfallende Gemisch mit Essigsäureethylester erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Essigesterextrakte wurden ihrerseits mit gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung ausgezogen. Die Kaliumcarbonat-Extrakte wurden vorsichtig mit Essigsäure angesäuert und anschließend mit Essigester erschöpfend extrahiert. Diese Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösemittel im Vakuum befreit. Der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/Petrolether/ Eisessig 25/74/1 (v/v/v) säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt das farblose, teilweise kristallisierende Diastereomerengemisch in einer Ausbeute von 16.0 g (49 % der Theorie). Rf = 0.68 (Fließmittel: Essigsäureethylester/Petrolether 1:2 v/v).

 $IR(KBr): 1699.2 cm^{-1} (C=0)$

Analog erhielt man:

(1) Aus 3-(Trifluormethyl)benzaldehyd und Bernsteinsäuredimethylester die 3-(Methoxycarbonyl)-4-[3-(trifluormethyl)-phenyl]-3-butensäure in einer Ausbeute von 21 % der Theorie.

IR (KBr): 1738, 1726 cm⁻¹ (C=0) ESI-MS: $(M-H)^{-} = 287$ $(M+H)^{+} = 289$ $(M+Na)^{+} = 311$

(2) Aus 1-Naphthaldehyd und Bernsteinsäuredimethylester die <u>3-(Methoxycarbonyl)-4-(1-naphthyl)-3-butensäure</u> in einer Ausbeute von 60 % der Theorie.

Farbloses Öl

IR (KBr): $1712 \text{ cm}^{-1} \text{ (C=O)}$ MS: $\text{M}^{\dagger} = 270$

(3) Aus 3,5-Dimethyl-4-phenylmethoxybenzaldehyd und Bernsteinsäuredimethylester die 3-(Methoxycarbonyl)-4-[3,5-di-methyl-4-phenylmethoxyphenyl]-3-butensäure in einer Ausbeute von 66 % der Theorie.

Farbloses Öl, das ohne Reinigung weiterverarbeitet wurde.

- (4) Aus 4-Amino-3,5-dibrombenzaldehyd und Bernsteinsäuredimethylester die <u>4-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-3-(methoxy-carbonyl)-3-butensäure</u> in einer Ausbeute von 21 % der Theorie.
- (5) Aus 3-Phenylmethoxybenzaldehyd und Bernsteinsäuredimethylester die 3-(Methoxycarbonyl)-4-(3-phenylmethoxyphenyl)-3-butensäure in einer Ausbeute von 37 % der Theorie.
- c) 4-Hydroxy- β -(methoxycarbonyl)-benzenbutansäure Hergestellt analog Beispiel A3f) aus 3-(Methoxycarbonyl)-4-[(4-phenylmethoxy)phenyl]-3-butensäure durch Hydrogenolyse in Gegenwart von Palladiumkohle in einer Ausbeute von 96 % der Theorie. Farbloses Öl vom $R_f=0.5$ (Fließmittel: Essigsäureethylester/Petrolether/Eisessig 66.3/33.3/0.4 v/v/v).

Analog erhielt man:

(1) Aus 3-(Methoxycarbonyl)-4-[3-(trifluormethyl)phenyl]-3-butensäure die β -(Methoxycarbonyl)-3-(trifluormethyl)-benzenbutansäure in einer Ausbeute von 80 % der Theorie. R_f = 0.59 (Fließmittel: Essigsäureethylester/Petrolether 1/1/ ν/ν).

- 230 -

 $ESI-MS: (M-H)^{-} = 289$

WO 98/11128

(2) Aus 3-(Methoxycarbonyl)-4-(1-naphthyl)-3-butensäure, jedoch unter Verwendung von Platin(IV)-oxid als Katalysator, die β (Methoxycarbonyl)-1-naphthalinbutansäure in einer Ausbeute von 31 % der Theorie.

IR (KBr): 1734, 1711 (C=0) cm^{-1} MS: $M^+ = 272$

Als Nebenprodukt isolierte man in einer Ausbeute von 8.4 % der Theorie β -(Methoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalin-butansäure.

IR (KBr): 1736, 1712 (C=O) cm^{-1} MS: $M^{+} = 276$

(3) Aus 3-(Methoxycarbonyl)-4-[3,5-dimethyl-4-phenylmethoxyphenyl]-3-butensäure die 3,5-Dimethyl-4-hydroxy- β -(methoxycarbonyl)-benzenbutansäure in einer Ausbeute von 48 % der Theorie. Rf = 0.11 (FM1)

IR (KBr): 1716 (C=O) cm⁻¹

 $MS: M^{+} = 266$

(4) Aus 3-(Methoxycarbonyl)-4-(3-phenylmethoxyphenyl)-3-butensäure die 3-Hydroxy- β -(methoxycarbonyl)-benzenbutansäure in einer Ausbeute von 59 % der Theorie.

 $R_{\rm f} = 0.24$ (Petrolether/Essigsäureethylester/Eisessig 6/4/0.2 v/v/v)

IR (KBr): 1714 (C=0) cm^{-1} MS: $M^+ = 238$

- 231 -

(5) Aus 3-(Methoxycarbonyl)-4-(4-amino-3,5-dibromphenyl)-3-butensäure und in Gegenwart von Triethylamin die 4-Amino- β -(methoxycarbonyl)-benzenbutansäure in quantitativer Ausbeute. R_f = 0.53 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/Eisessig 90/10/1.5 v/v/v)) IR (KBr): 1728 (C=0) cm⁻¹ MS: M⁺ = 237

d) <u>3,5-Dibrom-4-hydroxy-β-(methoxycarbonyl)-benzenbutansäure</u>

Zur Lösung von 12.0 g (0.05 mol) 4-Hydroxy- β -(methoxycarbonyl)-benzenbutansäure in 200 ml Eisessig gab man 150 ml Wasser und 8.0 g Natriumacetat und tropfte dann die Lösung von 15.58 g (0.0975 mol) Brom in 60 ml Eisessig zu. Man ließ noch 1 Stunde bei Zimmertemperatur rühren, dampfte dann den Ansatz im Vakuum zu 2 Dritteln ein und verteilte den Rest zwischen Wasser und Essigsäureethylester. Die Essigesterextrakte wurden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Nach dem Verrühren mit Diisopropylether erhielt man ein farbloses Kristallisat. Ausbeute: 12.0 g (62.2 % der Theorie). $R_f = 0.4$ (Fließmittel: Essigsäureethylester/Petrolether/Eisessig 49.8/49.8/0.4 v/v/v).

IR(KBr): 1724 cm⁻¹ (C=O)

 $MS: M^{\dagger} = 394/396/398 (Br_2)$

Beispiel A18

1-(3-Pyridinyl)piperazin

a) 1-(Phenylmethyl)-3-(3-Pyridinyl)piperazin

Zur Lösung von 5.0 g (0.0515 mol) 3-Fluorpyridin und 43.5 ml 1-(Phenylmethyl)piperazin in 300 ml wasserfreiem Diethylether tropfte man bei Siedetemperatur und innerhalb von 2.5 Stunden 56 ml (0.112 mol) einer 2molaren Lösung von Phenyllithium in Cyclohexan-Diethylether-Gemisch (7/3 v/v) und hielt anschließend noch 4 Stunden bei Rückfluß-Temperatur. Das nach üblicher Aufarbeitung als Öl anfallende rohe Reaktionsprodukt wurde an Kieselgel (30 - 60 μ m) unter Verwendung von FM1/Cyclohexan (7/3

v/v) zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt 12.0 g (92 % der Theorie) eines farblosen Öls vom $R_{\rm f}$ 0.52 (FM4; Macherey-Nagel, POLYGRAM® SIL G/UV254 Pre-coated plastic sheets for TLC).

 $MS: M^+ = 253$

b) <u>1-(3-Pyridinyl)piperazin</u>

Hergestellt analog Beispiel A3f) aus 1-(Phenylmethyl)-3-(3-Pyridinyl)piperazin durch Hydrogenolyse in Gegenwart von Palladiumkohle in einer Ausbeute von 55 % der Theorie. Farbloses Ölvom $R_{\rm f}$ 0.35 (FM1).

 $IR(KBr): 1652.9 \text{ cm}^{-1} (C=N)$

Beispiel A19

1-(1-Cyclohexyl-4-piperidinyl)piperazin-tris-trifluoracetat

a) 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-[1-(phenylmethyl)-4-pipe-ridinyl]piperazin

Die Lösung von 15.0 g (0.8054 mol) 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)piperazin und 14.26 ml (0.08053 mol) 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon in 250 ml Methanol wurde durch Zutropfen von Essigsäure auf einen pH zwischen 5 und 6 gebracht und portionsweise mit insgesamt 4.13 g (0.0624 mol) 95proz. Natriumcyanoborhydrid versetzt, wobei durch weiteres Zutropfen von Essigsäure auf Einhaltung eines pH von 5 bis 6 geachtet wurde. Nach 18stündigem Rühren bei Zimmertemperatur wurde das Gemisch im Vakuum eingedampft, der Rückstand sodaalkalisch gestellt und zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Nach üblicher Aufarbeitung der Essigesterphase erhielt man 21.76 g (75.2 % der Theorie) eines hochviskosen, farblosen Öls vom $R_{\rm f}$ 0.66 (FM1).

b) 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-(4-piperidinyl)piperazin Hergestellt analog Beispiel A3f) aus 1-(1,1-Dimethylethoxy-carbonyl)-4-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]piperazin durch Hydrogenolyse, jedoch unter Verwendung von Pearlmans Kataly-

- 233 -

sator an Stelle von Palladiumkohle, in einer Ausbeute von 79.7 % der Theorie.

Farblose Kristalle vom $R_f = 0.3$ (FM1).

c) 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-(1-cyclohexyl-4-piperidi-nyl)piperazin

Hergestellt analog Beispiel A19a) aus 1-(1,1-Dimethylethoxy-carbonyl)-4-(4-piperidinyl)piperazin und Cyclohexanon in einer Ausbeute von 99 % der Theorie. Farbloses, hochviskoses Öl. MS: M^+ = 251

d) 1-(1-Cyclohexyl-4-piperidinyl)piperazin-tris-trifluoracetat Hergestellt analog Beispiel A5e) aus 1-(1,1-Dimethylethoxy-carbonyl)-4-(1-cyclohexyl-4-piperidinyl)piperazin und Trifluoressigsäure in quantitativer Ausbeute. Farblose Kristalle vom $R_{\rm f}$ = 0.2 (FM1).

Beispiel A20

1-(1-Ethyl-4-piperidinyl)piperazin-trihydrochlorid

- a) 1-(1-Ethyl-4-piperidinyl)-4-(phenylmethyl)piperazin Hergestellt analog Beispiel A19a) aus 1-Ethyl-4-piperidinon und 1-(Phenylmethyl)piperazin in einer Ausbeute von 71 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz vom $R_{\rm f}=0.46$ (FM4).
- b) 1-(1-Ethyl-4-piperidinyl) piperazin-trihydrochlorid Die Mischung aus 36.3 g (0.126 mol) 1-(1-Ethyl-4-piperidinyl)-4-(phenylmethyl) piperazin, 300 ml 1 N Salzsäure und 200 ml Methanol wurde bei Zimmertemperatur und in Gegenwart von 4.0 g 10proz. Palladiumkohle bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man 22.9 g (59.3 % der Theorie) einer farblosen, kristallinen Substanz. MS: $M^+ = 197$

Entsprechend erhielt man aus exo-4-(8-Methyl-8-azabicyclo-[3,2,1]oct-3-yl)-1-(phenylmethyl)piperazin (siehe Beispiel

Alla)) durch Hydrogenolyse in Gegenwart von Palladiumkohle in einer Ausbeute von 91 % der Theorie das exo-1-(8-Methyl-8-aza-bicyclo[3,2,1]oct-3-yl)piperazin-trihydrochlorid.

 $MS: M^{+} = 209$

Beispiel A21

1-Ethyl-4-(4-piperidinyl)piperidin

- a) 1-(Phenylmethoxycarbonyl)-4-(4-piperidinyl)piperidin Zu der Mischung aus 72.375 g (0.3 mol) Bipiperidin-dihydrochlorid, 1500 ml Methanol, 75 ml Wasser und 100 mg Bromphenolblau tropfte man unter Rühren und bei Zimmertemperatur gleichzeitig die Lösung von 51.18 g (0.3 mol) Chlorkohlensäurebenzylester in 75 ml Toluol und 6 N Natronlauge (ca. 80 ml) so zu, daß die Indikatorfarbe laufend wechselte. Nach beendeter Zugabe, die ca. 4 Stunden erforderte, verdünnte man mit 300 ml Wasser und destillierte die organischen Lösemittel im Vakuum ab. Die verbliebene wässerige Phase wurde unter äußerer Kühlung mit Salzsäure angesäuert, mit Diethylether erschöpfend extrahiert und dann mit 50proz. Kalilauge alkalisch gestellt. Man extrahierte erschöpfend mit Dichlormethan, trocknete die vereinigten Dichlormethanauszüge über Magnesiumsulfat und dampfte sie im Vakuum ein. Das verbleibende farblose, hochviskose, langsam kristallisierende Öl wurde ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet. Ausbeute: 87.3 g (96.2 % der Theorie). $IR(KBr): 1701.1 cm^{-1} (C=0)$
- b) 1-Ethyl-4-[1-(phenylmethoxycarbonyl)-4-piperidinyl]piperidin Zu der Lösung von 18.14 g (0.061 mol) 1-(Phenylmethoxycarbonyl)-4-(4-piperidinyl)piperidin in 450 ml eines Methanol-Wasser-Gemischs (1/1 v/v) gab man unter Rühren und Einhaltung einer Temperatur von 15 bis 20°C 10.05 g (0.152 mol) 95proz. Natriumcyanoborhydrid sowie 50 mg Bromkresolpurpur. Nun tropfte man im Wechsel die Lösung von 10.57 g (0.24 mol) Acetaldehyd in 50 ml Methanol und 1 N Salzsäure so zu, daß die Farbe der Mischung laufend von Blau nach Gelb wechselte. Nach vollständiger

Zugabe und beendeter Umsetzung wurde die Mischung mit Salzsäure auf pH 2 eingestellt und zweimal mit je 200 ml Diethylether ausgezogen. Die wässerige Phase wurde anschließend alkalisch gestellt und mit Dichlormethan erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanauszüge wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der verbleibende farblose, kristallisierende Rückstand wurde an Kieselgel (30-60 μm) unter Verwendung von FM1 zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Ausbeute an farblosen Kristallen vom Fp. 93-96°C: 7.9 g (39.2 % der Theorie).

 $IR(KBr): 1699.2 \text{ cm}^{-1} (C=0)$

c) <u>1-Ethyl-4-(4-piperidinyl)piperidin</u>

Die Lösung von 7.6 g (0.023 mol) 1-Ethyl-4-[1-(phenylmethoxy-carbonyl)-4-piperidinyl]piperidin in einem Gemisch aus 70 ml Methanol, 30 ml wasser und 10 ml Eisessig wurde in Gegenwart von 10proz. Palladiumkohle bei Zimmertemperatur und 3 bar Wasserstoffdruck bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Nach üblicher Aufarbeitung erhielt man die gesuchte Verbindung als farbloses Öl in guantitativer Ausbeute.

Beispiel A22

Hexahydro-1-methyl-4-(4-piperidinyl)-1H-1,4-diazepin

a) Hexahydro-1-methyl-4-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-1H-1.4-diazepin

Hergestellt analog Beispiel Alla) aus Hexahydro-1-methyl-1H-1,4-diazepin und 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon in einer Ausbeute von 35 % der Theorie. Farbloses, viskoses Öl.

 $MS: M^{+} = 287$

Entsprechend wurden hergestellt:

- (1) 1-Methyl-4-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]piperazin aus 1-Methylpiperazin und 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon Ausbeute: 39.9 % der Theorie, farbloses, viskoses Öl
- (2) 1-Acetyl-4-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]piperazin aus 1-Acetylpiperazin und 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon Ausbeute: 24.2 % der Theorie, farbloses, viskoses Öl R_f: 0.46 (Fließmittel: Essigsäureethylester/Methanol/konz. Ammoniak $50/50/2 \ v/v/v$) IR(KBr): $1647 \ cm^{-1}$ (C=O) MS: $M^+ = 301$
- (3) 4-(Dimethylamino)-1-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]piperidin

aus 4-(Dimethylamino)piperidin und 1-(Phenylmethyl)-4-piperidinon

Ausbeute: 28.9 % der Theorie; farbloses, viskoses Öl $R_f\colon \ 0.58$ (Fließmittel: Essigsäureethylester/Methanol/konz. Ammoniak 50/50/2 v/v/v) $MS\colon \ M^+=301$

- (4) 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-[4-(phenylmethyl)-1-piperazinyl]piperidin
- aus 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidinon und 1-(Phenyl-methyl)piperazin

Ausbeute: 86.6 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz $R_{\rm f}$: 0.58 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol 9/1 v/v)

b) Hexahydro-1-methyl-4-(4-piperidinyl)-1H-1,4-diazepin
Hergestellt analog Beispiel A3f) aus Hexahydro-1-methyl-4-[1(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-1H-1,4-diazepin durch Hydrogenolyse, jedoch unter Verwendung von Pearlmans Katalysator an
Stelle von Palladiumkohle, in quantitativer Ausbeute. Farbloses, viskoses Öl.

 $MS: M^+ = 197$

PCT/EP97/04862 WO 98/11128

- 237 -

Entsprechend wurden erhalten:

- (1) 1-Methyl-4-(4-piperidinyl)piperazin aus 1-Methyl-4-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]piperazin in quantitativer Ausbeute. Farbloses, viskoses Öl. $MS: M^{+} = 183$
- (2) 1-Acetyl-4-(4-piperidinyl)piperazin aus 1-Acetyl-4-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]piperazin in einer Ausbeute von 81.9 % der Theorie. Farblose Kristalle. $IR(KBr): 1631 \text{ cm}^{-1} (C=0)$
- (3) 4-(Dimethylamino)-1-(4-piperidinyl)piperidin aus 4-(Dimethylamino)-1-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]piperidin in einer Ausbeute von 76.8 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.
- 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-(1-piperazinyl)piperidinaus 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-[4-(phenylmethyl)-1-piperazinvl]piperidin-hvdrochlorid.

Ausbeute: 96 % der Theorie. Farblose Kristalle R_f : 0.23 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol 9/1 v/v)

Beispiel A23

- 4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-piperidin-bis-trifluoracetat
- a) 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidincarbonsäure Zur Mischung aus 25.9 g (0.2 mol) Piperidin-4-carbonsäure, 200 ml (0.2 mol) 1 N Natronlauge und 200 ml Tetrahydrofuran gab man 48.0 g (0.22 mol) Pyrokohlensäure-di-tert.-butylester und rührte über Nacht bei Zimmertemperatur. Das Tetrahydrofuran wurde, zuletzt im Vakuum, abdestilliert und die verbleibende wässerige Lösung mit Zitronensäure angesäuert. Die ausgefallenen farblosen Kristalle wurden abgenutscht und im Umluft-

- 238 -

trockenschrank bei $40\,^{\circ}\text{C}$ getrocknet. Ausbeute: 45.5 g (99.2 % der Theorie).

IR(KBr): 1733.9, 1662.5 cm⁻¹ (C=O)

b) 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-[(4-methyl-1-piperazinyl)-carbonyl]-piperidin

Hergestellt analog Beispiel A15a) aus 1-(1,1-Dimethylethoxy-carbonyl)-4-piperidincarbonsäure und 1-Methylpiperazin in Gegenwart von TBTU in einer Ausbeute von 76 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz vom $R_{\rm f}$ = 0.64 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 50/50/1 $\rm v/v/v)$.

 $IR(KBr): 1693, 1678 cm^{-1} (C=0)$

Entsprechend wurden hergestellt:

(1) 1-Methyl-4-[[4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-1-pipera-zinyl]carbonyl]-piperidin

aus 1-Methyl-4-piperidincarbonsäure und 1-(1,1-Dimethylethoxy-carbonyl)piperazin in einer Ausbeute von 97 % der Theorie. Farblose Kristalle.

 $IR(KBr): 1683.8, 1629.8 cm^{-1} (C=0)$

- (2) 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-(isonicotinoyl)piperazin aus 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)- piperazin und 4-Pyridin-carbonsäure in einer Ausbeute von 76.8 % der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 139.2-140.2°C und $R_{\rm f}=0.84$ (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 90/10/1 v/v/v). IR(KBr): 1689.5, 1625.9 cm⁻¹ (C=O)
- c) 4-[(4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-piperidin-bis-trifluor-acetat

Hergestellt analog Beispiel A5e) aus 1-(1,1-Dimethylethoxy-carbonyl)-4-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-piperidin und Trifluoressigsäure in einer Ausbeute von 89 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

PCT/EP97/04862

- 239 -

Entsprechend wurden hergestellt:

(1) 1-Methyl-4-[(1-piperazinyl)carbonyl]-piperidin aus 1-Methyl-4-[[4-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-piperidin und Trifluoressigsäure in einer Ausbeute von 57 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz. IR(KBr): 1679.9, 1645.2 cm $^{-1}$ (C=O) MS: M $^+$ = 211

(2) 4-(Isonicotinoyl)piperazin-trifluoracetat

aus 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-(isonicotinoyl)piperazin und Trifluoressigsäure in einer Ausbeute von 98.3 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

 $IR(KBr): 1676.0 cm^{-1} (C=0)$

Beispiel A24

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Struktur:

$$Boc - A - NR^3R^4$$

1- $[N^2-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-N^6-(phenylmethoxycarbonyl)-$ L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)piperazin

Zu der Mischung aus 18.8 g (0.0494 mol) Boc-Lys(Z)-OH, 6.5 g (0.05 mol) DIEA, 16 g (0.05 mol) TBTU, 6.6 g (0.049 mol) HOBt und 100 ml Dimethylformamid tropfte man unter Rühren 8.1 g (0.0494 mol) 1-(4-Pyridinyl)piperazin, gelöst in 40 ml DMF, zu und rührte über Nacht bei Raumtemperatur. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Die Essigesterphase wurde anschließend nacheinander dreimal mit 70 ml gesättigter wässeriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 70 ml gesättigter wäßriger Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 24.2 g (93.2% der Theorie) eines gelblichen Öls, das ohne weitere Reinigung für die nachfolgenden Umsetzungen eingesetzt wurde.

IR (KBr): 1650, 1713 cm⁻¹ (C=0)

ERSATZBLATT (REGEL 26)

PCT/EP97/04862 WO 98/11128

- 240 -

 R_{f} (FM1): 0.59

Analog wurden hergestellt:

А	NR ³ R ⁴	Anmerkungen	% Ausbeute	R _f	Fließ- mittel	IR [cm ⁻¹]
A9	C1	THF als LM KHSO₄/NaCl Lsg	63.2	0.4	FM1	(KBr): C=O 1705.0/1649
A4	C1		93.2	0.59	FM1	(KBr): C=O 1647.7; 1712.7
A5	C1		66	0.55	FM1	(KBr): C=O 1655/1709
A5	C8		54	0.8	FM1	(KBr): C=O 1653/1713
A6	C8		91	0.8	FM1	(KBr): C=O 1645/1710.8
A10	C1		63	0.5	FM1	(KBr): C=O 1665/1695
A10	C8		30	0.41	FM4	(KBr): C=O 1662/1699

Beispiel A25

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

Cbz-A-NR³R⁴

1- $\{N^2-(Phenylmethoxycarbonyl)-N^6-(1,1-dimethylethoxycarbo$ nyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)piperazin Zu der Mischung aus 100 g (0.263 mol) Z-Lys(Boc)-OH, 86.1 g (0.268 mol) TBTU und 36.3 g (0.263 mol) HOBt in 600 ml Dimethylformamid wurden 43.0 g (0.263 mol) 1-(4-Pyridinyl)piperazin und 47.2 ml (0.268 mol) DIEA unter Rühren zugegeben und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand zwischen Essigsäureethylester und wäßriger gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die wässerige Phase wurde noch zweimal mit einer Mischung aus Essigester/Methanol (10/1 , v/v) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über

ERSATZBLATT (REGEL 26)

Natriumsulfat im Vakuum eingeengt und der Rückstand in 750 ml Essigester aufgenommen und viermal mit je 100 ml Wasser, sechsmal mit je 100 ml 1-proz. Kaliumhydrogensulfat-Lösung, einmal mit 100 ml Wasser, zweimal mit je 100 ml 3-proz. wässeriger Ammoniak-Lösung sowie zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde nach dem Trocknen über Natriumsulfat eingeengt. Man erhielt 120 g (87% der Theorie) des gesuchten Produktes als Öl, das ohne weitere Reinigung für die nachfolgenden Umsetzungen eingesetzt wurde.

IR (KBr): $1709 \text{ cm}^{-1} \text{ (C=O)}$

 R_{f} (FM1): 0.59

 $EI - MS: M^{+} = 525$

Analog wurden hergestellt:

Α	NR³R⁴	Anmerkungen	% Ausbeute	MS	R _f	Fließ- mittel	IR [cm ⁻¹]
A3 :	C4		100				
А3	С3	Triethylamin als Base	100		0.8	FM1	(KBr): C=0 1643.3/1710.8
A11	C1		98.8		0.5	FM1	(KBr): C=O 1705.0/1643.3
А3	C1		81	EI: M+=525	0.59	FM1	(KBr): C=O 1708.8:
А3	C5	LC/SiO ₂ /FM4	95	YED:M=525	0.67	FM4	
А3	C6	THF,LC/SiO ₂ /F M4	92		0.82	FM4	(KBr): C=O 1710.8:1641.3
А3	C8	als Rohprodukt weiter umgesetzt	100				

Beispiel A26

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

$$H - A - NR^3R^4$$

PCT/EP97/04862 WO 98/11128

- 242 -

1-[N6-(Phenylmethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)piperazin

Zu der Mischung aus 24.2 g (46 mmol) 1- $[N^2-(1,1-Dimethyl$ ethoxycarbonyl)-N6-(phenylmethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl) piperazin und 150 ml Methylenchlorid wurden 50 ml Trifluoressigsäure gegeben und der Reaktionsansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert, die organische Phase getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 12 g (62 % der Theorie) der gesuchten Verbindung als farbloses Öl.

IR (KBr): 1648 cm^{-1} (C=O)

R_f (FM1): 0.5

Analog wurden hergestellt:

А	NR³R⁴	Anmerkungen	% Ausbeute	R_f	Fließ- mittel	IR [cm ⁻¹]
Α9	C1		100	0.4	FM2	(KBr): C=O 1676.0: 1645.2
A4	C1		61.5	0.48	FM1	(KBr): C=O 1647.7: 1712.7
A5	C1		55	0.42	FM1	(KBr): C=O 1651
A5	C8	als Rohprodukt weiter umgesetzt	100	0.19	FM1	
A6	C1		82	0.3	FM1	(KBr): C=O 1647: 1676
A6	C8	als Rohprodukt weiter umgesetzt	100	0.23	FM1	(KBr): C=O 1674
A10	C1		38	0.55	FM1	(KBr): C=O 1643
A10	C8	als Rohprodukt weiter umgesetzt	100	0.15	FM1	

Beispiel A27

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

$H - A - NR^3R^4$

1- $[N^6-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$

Die Lösung von 120 g (0.228 mol) 1-[N²-(Phenylmethoxycarbonyl)-N³-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)piperazin in 1000 ml Methanol und 240 ml 1M wässeriger Kaliumhydrogensulfat-Lösung wurde in Gegenwart von 30 g Palladium auf Kohle (10proz.) bei 20°C und 3 bar Wasserstoffdruck bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Isopropanol / Methanol aufgenommen und durch Zugabe einer konzentrierten wäßrigen Ammoniak-Lösung auf pH 7-8 eingestellt. Die Lösung wurde filtriert und zur Trockene eingedampft. Man erhielt 87 g (97% der Theorie) eines Öls. IR (KBr): 1634, 1701 cm $^{-1}$ (C=0)

 $R_{\rm f}\colon$ 0.79 (Essigester/Methanol/konz. wässeriges Ammoniak = 6/4/1 (v/v/v)

Analog wurden hergestellt:

	24	A	
_	24	4	_

А	NR ³ R ⁴	Anmerkungen	% Ausbeute	MS	R _f	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
А3	C4		93	ESI:M+H=391 (M+Na=413)	0.6	FM1	(KBr): C=0 1637.5: 1706.9
А3	C3		100		0.3	FM1	(KBr): C=0 1641.3; 1705
A11	C1		78.5		0.2	FM1	(KBr): C=O 1701.1; 1641.3
A7	C1	ohne KHSO₄	80.2		0.2	FM7	
А3	C1		97		0.79	Essigester/Methanol/ konz.wässeriges Ammoniak 6/4/1 (v/v/v)	(KBr): C=O 1633.6; 1701.1
A3	C5	ohne KHSO₄	53		0.39	FM4	(KBr): C=O 1733.9; 1624.0
A3	C6	ohne KHSO₄	89		0.38	FM4	(KBr): C=O 1706.9: 1645.2
А3	C8	als Rohprodukt weiter umgesetzt	100		0.3	FM1	

Beispiel A28

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

$$H_3C$$
 CH_3
 O
 N
 A
 NR^3R^4

1-[N²-[N-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N6-(phenylmethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Zu der Mischung aus 2.58 g (5.88 mmol) N-[(1,1-Dimethylethoxy)-carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosin, 1.03 g (8 mmol) DIEA, 1.93 g (6 mmol) TBTU, 0.79 g (5.8 mmol) HOBt und 100 ml Dimethylform-amid wurden 2.5 g (5.88 mmol) 1-[N6-[(Phenylmethoxy)carbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)piperazin, gelöst in 50 ml Dimethylformamid, unter Rühren zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Die organische Phase wurde zweimal mit wäßriger gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit wäßriger gesättigter Kochzalzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum

ERSATZBLATT (REGEL 26)

- 245 -

eingeengt. Die Reinigung erfolgte säulenchromatographisch (Aluminiumoxid, Aktivitätsstufe III (6% Wassergehalt) (ICN Biomedicals), Fließmittel: Essigester/Methanol/Ammoniak = 8/2/0.5 (v/v/v), danach Methanol/Ammoniak = 7/3 (v/v)). Man erhielt 4.0 g (80 % der Theorie) einer amorphen Substanz.

IR (KBr): 1643, 1709 cm⁻¹ (C=O)

Rf: 0.52(FM1)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 845/847/849$ (Br₂)

Analog wurden hergestellt (jeweils n = 1):

R ²	Α	NR ³ R ⁴	Anmerkungen	% Ausbeute	MS	R _f	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
AS7	Α0	C4	LM: THF; als Rohprodukt umgesetzt	100				
AS1	Α0	C11	als Rohprodukt umgesetzt	69				
AS4	Α0	C20		59	ESI: $(M+H)^{+} = 600/2/4(Br_2)$			(KBr): C=0 1639: 1707
AS1	Α0	C4		71				
AS4	Α0	C11		53		0.5	FM1	
AS7	Α0	C1	als Rohprodukt umgesetzt	100				(KBr): C=0 1644
AS4	Α7	C1	NEt₃ als Base, als Rohprodukt umgesetzt	100		0.4	FM8	
AS1	A4	C1		80	ESI:(M+H) ⁺ = 845/7/9 (Br ₂)	0.52	FM1	(KBr): C=O: 1643.3; 1708.8
AS4	Α0	C5	Boc-AS 4 LC/SiO ₂ /F M 5	83	EI:M ⁺ = 581/3/5(Br ₂)	0.69	FM5	(KBr): C=O 1706.9; 1641.3
AS4	A0	C15	LC/SiO₂/FM4	86	EI:M ⁺ = 382/4/6(Br ₂)	0.83	FM4	(KBr): C=O 1706.9; 1641.3
AS1	Α0	C5	LC/SiO₂/FM5	81		0.5	FM5	(KBr): C=O 1705.0; 1637.5
AS4	Α0	C16	LC/SiO₂/FM4 THF	85	El:(M+H)* = 582/4/6(Br ₂)	0.42	FM4	(KBr): C=O 1706.9; 1643.3
AS1	Α0	C15	THF LC/SiO ₂ /FM4	76		0.53	FM4	(KBr): C=O 1701.1; 1637.5
AS4	Α0	С3	LC/SiO ₂ /FM6	83	ESI:(M+H) ⁺ = 598/600/2(Br ₂)	0.71	FM6	(KBr): C=O 1706.9; 1641.3
AS1	Α0	C16	LC/SiO ₂ /FM4	85		0.35	FM1	(KBr): C=O 1705; 1641.3
AS1	Α0	C6	LC/SiO ₂ /FM6	84		0.54	FM6	(KBr): C=O 1701.1; 1635.5
AS4	A0	C18	LC/SiO ₂ /FM4	95		0.66	FM4	(KBr): C=O 1705; 1641.3
AS1	A0	C37		90		0.43	FM1	(KBr): C=O 1645; 1714.5
AS4	Α0	C37		95		0.51	FM4	(KBr): C=O 1643.3; 1705

				-24/-				
R ²	Α	NR ³ R ⁴	Anmerkungen	% Ausbeute	MS	R_{r}	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
								(KBr): C=O
AS4	A0	C22		75	i			1635.5;
								1708.8
			<u> </u>	: !	M* =			(KBr): C=0
AS4	A0	C21		92	582/4/6(Br ₂)	0.42	FM4	1643; 1705
								
AS4	A5	C1		69	ESI:(M+H)+=	!		(KBr): C=O
!					939/41/43(Br ₂)			1653; 1709
AS4	A0	C23		85		į		(KBr): C=0
								1645; 1709
AS4	A10	C1		65	M ⁺ :652/4/6			(KBr): C=O
							_	1649: 1707
AS4	A0 :	C24		79	M*: 589/91/93			(KBr): C=O
								1643; 1707
AS4	A5	C8		76		į		(KBr): C=O
					<u>'</u>			1643: 1713 (KBr): C=O
AS4	A6 i	C1		95				1645;
A 54	A0	C1	Í	95				1710.8
								(KBr): C=O
AS4	A6 ¹	C8		88	M*: 657/9/61	ì		1628; 1713
					ECLANALIAN* -			(KBr): C=O
AS4	A10	C8		46	ESI:(M+H)* = 858/60/62(Br ₂)	1		1647; 1707
					656/60/62(BI ₂)	- '		
1				40		j		(KBr): C=O
AS4	A0	C26	İ	46				1637.5; 1707
	<u>i</u>		ala Daharadukt l	<u>-</u>				1707
AS1	A0	C1	als Rohprodukt weiter	100		. !		
ASI	AU	Ci		100				
-			umgesetzt				Dichlor-	
						}	methan/	(KBr): C=O
AS1	A0	C8		55		0.3	Methanol	1632
							9/1	.002
					ESI:(M+H) ⁺ =			(KBr): C=O
AS1	A0	C18		84	613/5/7(Br ₂)	0.4	FM4	1641; 1707
					013/3// (D12)	!		(KBr): C=O
AS1	A0	C3		81				
}								1638; 1701 (KBr): C=O
AS1	A0	C21		70		0.28	FM4	1643; 1707
								(KBr): C=O
AS4	A0	C6		47		.		1639: 1707
l								(KBr): C=O
AS4	A0	C19		90				1639; 1707
	i		als Rohprodukt					
AS9	A0	C1	weiter	47		.		
	į		umgesetzt					
	!		NEt ₃ als Base;					
1			als Rohprodukt	0.0		0.00		
AS1	A7	C1	weiter	83		0.28	FM1	
	1	İ	umgesetzt					
AS4	A0 i	C38		67		0.5	FM1	
AS4	A0			84		ŧ	1	

- 248 -

R ²	Α	NR ³ R ⁴	Anmerkungen	% Ausbeute	MS	Rr	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
AS4	A0	C39		100 (roh)		0.68	FM1	
AS4	A0	C40		36				<u> </u>
AS1	A0	C42		90		0.43	FM1	(KBr): C=0 1645/1715
AS4	Α0	C42		100		0.51	FM4	(KBr): C=0 1643/1705
AS1	Α0	C43		78		0.9	EE/MeOH 95/5	(KBr): C=0 1636/ 1676/ 1659
AS1	Α0	C44		47		0.9	EE/MeOH 95/5	(KBr): C=0 1638/1701
AS1	Α0	C45		72	$EI:M^+ = 591/3/5(Br_2)$	0.9	EE/MeOH 9/1	(KBr): C=0 1638/1695
AS1	Α0	C47		80	EI:M* = 596/98/600 (Br ₂)	0.95	EE/MeOH 9/1	(KBr): C=0 1636/1705
AS1	Α0	C49		89		0.9	EE/MeOH 9/1	(KBr): C=0 1636/1684
AS4	Α0	C44		69		0.9	EE/MeOH 9/1	(KBr): C=0 1643/1707 ; CN 2235
AS1	Α0	C50		93	EI:M* = 598/600/602 (Br2)	0.9	EE/MeOH 9/1	(KBr): C=0 1636/1705
AS1	Α0	C51		100		0.1	EE/ MeOH/ NH₄OH 5/5/0.1	(KBr): C=0 1638/1707
AS4	Α0	C52		63		0.56	FM1	(KBr): C=0 1641/1705
AS4	Α0	C53		83	$E1:M^{+} = 601/3/5 (Br_2)$			(KBr): C=0 1638/1705
AS4	Α0	C64		41	ESI:(M+H) ⁺ = 610/12/14 (Br ₂)			(KBr): C=0 1639/1701
AS1	Α0	C53		66		0.45	CH ₂ CI ₂ / MeOH/ NH₄OH 70/30/1	(KBr): C=0 1639/1709
AS4	Α0	C51		88		0.35	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH₄OH 50/50/0.5	(KBr): C=0 1641/1691
AS4	Α0	C66		77	EI:M* = 629/31/33 (Br ₂)	İ	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0.1	(KBr): C=0 1641/1707
AS16	A0	C8		100		0.8	FM1	
AS16	AO	C1		56		0.5	EE/ MeOH/ NH₄OH 9/1/1	(KBr): C=0 1695
AS4	AO	C8		100	i			

R ²	Α	NR ³ R ⁴	Anmerkungen % Ausbeute	MS	R _f	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
AS1	Α0	C53	70.0	Ei: M [*] = 502/4/6 (Br ₂)	0.10	CH ₂ CI ₂ / MeOH / NH4OH 70/30/1	(KBr): C=0 1676
AS4	Α0	C70	47.0				(KBr): C=0 1645/1707
AS1	Α0	C64	31.0		0.50	CH ₂ CI ₂ / MeOH / NH4OH 90/10/1	(KBr): C=0 1639/1707
AS1	Α0	C70	20.0				
AS4	Α0	C72	50.0		0.50	CH ₂ CI ₂ / MeOH / NH4OH 90/10/1	
AS191	A0	C8	98.0				
AS35 i	A0	C8	92.0		0.70	FM1	
AS361	A0	C8	65.0		i I		

Beispiel A29

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(4-pyridinyl)piperazin

Eine Mischung aus 39 g (0.089 mol) 4-Amino-3,5-dibrom-N-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-D-phenylalanin, 35.7 g (0.111 mol) TBTU, 12.3 g (0.089 mol) HOBt, 14.5 g (0.089 mol) 1-(4-Pyridinyl)-piperazin und 19.6 ml (0.111 mol) DIEA in 1000 ml Tetrahydrofuran wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde einmal mit gesättigter wäßriger Kochsalz-Lösung und zweimal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen wurden einmal mit Tetrahydrofuran extrahiert und die vereinigten Tetrahydrofuran-Phasen einmal mit gesät-

ERSATZBLATT (REGEL 26)

- 250 -

tigter wäßriger Kochsalz-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen. Die Essigesterphase wurde nach nochmaligem Trocknen filtriert und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 52.5 g der Zwischenverbindung als zähes Öl, das anschließend mit 300 ml Methylenchlorid und 80 ml Trifluoressigsäure versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft, der entstehende Rückstand mit Ether verrieben. Man erhielt 45.8 g (72% der Theorie) des gesuchten Produktes als weißen amorphen Feststoff.

IR (KBr): 1643, 1674 cm⁻¹ (C=O)

 R_f : 0.36 (Essigester/Methanol = 6/4 (v/v))

Analog wurden hergestellt (jeweils n = 1):

R'	А	NR'R'	Anmerkungen	% Ausbeute	MS	R,	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
AS7	АО	C8	Rohprodukt; Boc - Abspaltung mit reiner TFA	84		!		
AS4	AO	C8	1	63	ESI: (M+H)* = 486/88/90(Br ₂)			(KBr): C=0 1632
AS4	AO	C4		63	ESI: (M+H) = 481/3/5(Br ₂)			(KBr): C=0 1620
AS1	Α9	C1		55	1	:0.25	FM2	(KBr): C=O 1674.1: 1643.3
AS4	AO	C8		81	ESI: (M+H) = 486/8/90 (Br ₂)	0.6	FM2	(KBr): C=O 1629.8
AS4	ΑO	C1		72		0.38	Essigester/ Methanol = 6/4 (v/v)	(KBr): C=O 1643.3; 1674.1
AS1	AO	C20		30				
AS4	AO	C65		41	EI: M' = 515/17/19(Br ₂)	!		(KBr): C=0 1618
AS1	AO	C65		15	ESI: (M+H) = 517/19/21 (Br ₂)	0.08	FM1	(KBr): C≠0 1635
AS4	ΑO	C78		77.0	ESI: (M+H)* = 529/31/33 (Br ₂)	0.30	CH₂Cl₂ / MeOH / NH4OH =90/10/1	(KBr): C=0 1674
AS1	AO	C78		60.0	ESI: (M+H)' = 531/33/35 (Br ₂)	0.10	CH₂CI₂ / MeOH / NH4OH =80/20/1	(KBr): C=0 1670
AS4	AO	C71		43.0		0.20	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH4OH =90/10/1	(KBr): C=0 1678
AS31	AO	C20		39.0	EI: M* = 382	0.30	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH4OH =80/20/1	(KBr): C=0 1678
AS31	ΑO	C53		83.0	EI: M* = 383			(KBr): C=0 1678

- 251 -

Beispiel A30

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

$$\begin{array}{c|c}
O & R^2 \\
N & A \\
NR^3R^4
\end{array}$$

1- $[N^2-[N-(9-Fluorenylmethoxycarbonyl)-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N^6-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$

Eine Mischung aus 63 g (0.1123 mol) N-[(9-Fluorenylmethoxy)carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosin, 44 q (0.1123 mol) 1- $[N^6-(1.1-1.1)]$ Dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin, 39.7 g (0.1235 mol) TBTU, 15.5 g (0.1123 mol) HOBt, 21.7 ml (0.1235 mol) DIEA und 600 ml Dimethylformamid wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand zwischen Essigsäureethylester/Methanol (10/1 v/v) und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat Lösung verteilt. Die organische Phase wurde einmal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und nach dem Trocknen im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde zweimal aus Isopropanol umkristallisiert (22.6g; 22% der Theorie), die Mutterlaugen vereinigt, eingedampft und säulenchromatographisch (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM; Fließmittel: Essigester/ Methanol = 8/2 (v/v)) gereinigt. Man erhielt weitere 28.0 g (26.7 % der Theorie) des gesuchten Endproduktes. Gesamtausbeute: 49% der Theorie.

IR (KBr): 1641, 1705 cm⁻¹ (C=O) R_f : 0.46(Essigester/Methanol = 6/4 (v/v)) ESI-MS: (M+H) + = 933/935/937 (Br₂)

Analog wurden hergestellt:

R ²	A	NR ³ R ⁴	Anmerkungen	% Ausbeute	MS	$+$ R_f	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
AS1	ΕА	C1		48	ESI: (M+H) ⁺ = 933/5/7 (Br ₂)	0.46	Essigester/ Methanol = 6/4 (v/v)	(KBr): C=O 1641.3: 1705.0
AS1	АЗ	C5	THF/SiO2/FM4	80	ESI: (M+H) *= 933/5/7(Br ₂)	0.72	FM1	(KBr): C=0 1701.1; 1635.5
AS1	АЗ	C6	THF	60	ESI: M' = 960/2/4 (Br ₂)	0.47	FM4	(KBr): C=0 1712.7; 1631.7
AS5	АЗ	C1	THF LC/SiO2/FM4 Diastereomere	61	ESI: (M+H) ⁺ = 917/19/21 (Br ₂)	0.36	FM4	(KBr): C=0 1708.8; 1645.2
AS10	AOI	Ci	THF	90		0.52	FM4	
AS1	АЗ	C18		73		0.46	FM1	(KBr); C=O 1635.5; 1712.7
AS10	А3	C1	THF	85		İ		(KBr); C=O 1643.3; 1708.8
AS10	АЗ	C4	THF	82				(KBr): C=O 1639.4: 1710.8
AS10	АЗ	C1	THF	85				(KBr): C=O 1643: 1709
AS4	АЗ	C18		94	ESI: (M+H)* = 963/5/7 (Br ₂)			(KBr): C=0 1633.6; 1711
AS15	ΑO	C8		90				(KBr); C=0 1635.5; 1617.5
AS12	ΑO	C8		44	ESI: (M+H) * = 577			(KBr): C=O 1630: 1714.6
AS10	ΑO	C4		88		0.49	FM4	(KBr): C=O 1635.5: 1716.5
AS1	A3	C1		70	1	0.7	FM7	

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

1-[N²-(3,5-Dibrom-D-tyrosyl)-N6-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Zu der Mischung aus 63 g (0.1123 mol) N-[(9-Fluorenylmethoxy)carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosin, 44 g (0.1123 mol)

1-[N6-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)piperazin, 39.7 g (0.1235 mol) TBTU, 15.5 g (0.1123 mol) HOBt und 1500 ml Tetrahydrofuran wurden 21.7 ml (0.1235 mol) DIEA langsam zugetropft und der Reaktionsansatz anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe

WO 98/11128

- 253 -

von 200 ml Diethylamin wurde abermals über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1000 ml gesättigter Kochsalz-Lösung versetzt, gut durchgerührt und die wäßrige Phase abgetrennt. Nach dem Ausschütteln der wäßrigen Phase mit dreimal je 500 ml Tetrahydrofuran und Vereinigen der organischen Phasen wurde dreimal mit je 500 ml gesättigter wäßriger Kochsalzlösung, dreimal mit je 200 ml gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und einmal mit 500 ml gesättigter wäßriger Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, Fließmittel: Essigester/Methanol/ konz. wässeriges Ammoniak = 8/1/0.25 (v/v/v)) gereinigt. Man erhielt 40.0 g (50 % der Theorie) des gewünschten Endproduktes.

IR (KBr): 1641, 1699 cm⁻¹ (C=O)

 R_f : 0.2 (Essigester/Methanol/konz. wässeriges Ammoniak = 6/4/1 (v/v/v)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 711/713/715 (Br_2)$

Analog wurden hergestellt (jeweils n = 1):

R ²	Α	NR ³ R ⁴	An- merkungen	% Aus- beute	MS	R _f	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
AS4	A3	C8	roh	43	!	<u> </u>	'	
AS4	A3		roh	100		0.4	FM1	
AS4	А3	C4		79	ESI: (M+H)* = 709/11/13 (Br ₂)	0.7	FM7	(KBr): C=0 1637.5; 1705
AS4	Α0	C69		82	ESI: (M+H)* = 587/9/81 (Br ₂)			(KBr): C=0 1618/ 1645/ 1690
AS4	ΑO	C46		38		0.55	CH₂Cl₂/ MeOH/ NH₄OH 90/10/1	(KBr): C=0 1614/1639
AS4	Α0	C48		54	EI: M* = 522/4/6 (Br ₂)	0.52	CH₂Cl₂/ MeOH/ NH₄OH 90/10/2	(KBr): C=0 (1638
AS11	Α0	C53		71.0	EI: M* = 469	0.20	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH4OH 90/10/1	(KBr): C=0 1637/1732
AS11	Α0	C20		45.0	EI: M' =468	0.40	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH4OH 90/10/1	(KBr): C=0 1635/1732
AS31	A0	C72		100.0	EI: M* = 411	0.45	FM1	(KBr): C=0 1664
AS11	Α0	C72		33.0	EI: M* = 497	0.30	FM1	(KBr): C=0 1630/1641

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

1- $[N^2-(3,5-Dibrom-D-tyrosyl)-N^6-(phenylmethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$

Zu einer Mischung aus 4 g (4.7 mmol) 1- $[N^2-[N-(1,1-Dimethyl-ethoxycarbonyl)-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N^6-(phenylmethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin und 80 ml Methy-$

lenchlorid wurden 20 ml Trifluoressigsäure gegeben und der Reaktionsansatz über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat Lösung neutralisiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 2.2 g (64 % der Theorie) eines amorphen Feststoffes.

IR (KBr): 1643, 1680 cm⁻¹ (C=O)

 $R_{f}: 0.5 (FM1)$

WO 98/11128

ESI-MS: $(M+H)^+ = 745/747/749 (Br_2)$

Analog wurden hergestellt (jeweils n = 1):

R²	A	NR ³ R ⁴	An- merkungen	% Aus- beute	MS	Rf	Fließ- mittel	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
AS7	AO	C4	Rohprodukt; TFA pur	51		0.30	FM1		
AS1	A0	C11		95	ESI: $(M+H)^+$ = 503/5/7 (Br_2)			(KBr): C=0 1676	
AS4	A0	C20		100	ESI: (M+H)* = 500/2/4 (Br ₂)				
AS1	Α0	C4		100	ESI: (M+H)* = 481/3/5 (Br ₂)			(KBr): C=0 1678	
AS4 I	A0 I	C11		74					

-2		3-4	An-	% Aus-	1 440		Fließ-		l =
R ²	Α	NR ³ R ⁴	merkungen		MS	R _r	mittel	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
AS7	AO	C1	Als Rohprodukt umgesetzt	100					
AS4	Α7	C1	Als Rohprodukt umgesetzt	100		0.40	EE/ MeOH 7/3 v/v		
AS1	A4	C1		64	ESI: (M+H)* =745/7/9 (Br ₂)	0.50	FM1	(KBr): C=O 1643.3; 1679.9	
AS4	Α0	C5		89		0.32	FM4	(KBr): C=O 1637.5	
AS4	A0	C15		93		0.33	FM4	(KBr): C=O 1618.2	
AS1	A0	C5		89		0.25	FM4	(KBr): C=O 1639.4	154-157
AS4	Α0	C16	LC/ SiO ₂ / FM4	90		0.30	FM4	(KBr): C=O 1635.5	
AS1	Α0	C15		89		0.20	FM4	(KBr): C=O 1639.4	160-164
AS4	Α0	С3	LC/ SiO ₂ / FM4	98		0.37	FM4	(KBr): C=O 1683.8;	
AS4	Α0	C6		89		0.28	FM4	(KBr): C=O 1637.5	
AS1	Α0	C16		95		0.57	FM1	(KBr): C=O 1683.8	
AS1	AO	C6	LC/ SiO ₂ / FM4	56	EI: M ⁺ = 511/3/5 (Br ₂)	0.24	FM4	(KBr): C=O 1637.5	
AS4	A0	C18		90	EI: M* = 512/4/6 (Br ₂)	0.50	FM1	(KBr): C=O 1624.0	
AS4	Α0	C37		93		0.24	FM4	(KBr): C=O 1635.5; 1684	
AS4	Α0	C22		88	$M^* = 502/4/6$ (Br ₂)			(KBr): C=O 1618.2	
AS4	Α0	C21		52	$M^* = 482/4/6$ (Br ₂)	0.55	FM1	(KBr): C=O 1681.8	
AS1	Α0	C37		89	(-12)	0.32	FM1	(KBr): C=O 1681.8	
AS4	A5	C1		roh				(KBr): C=O 1645; 1676	
AS4	A0	C23		88				(KBr): C=O 1643	
AS4	A10	C1		4 7	ESI: (M+H) ⁺ = 553/5/7 (Br ₂)			(KBr): C=O 1653	
AS4	A5	C8		67	M ⁺ = 543/5/7			(KBr): C=O 1645	
AS4	A6	C1		59				(KBr): C=O 1643	
AS4	Α0	C24		94	M ⁺ = 489/91/93			(KBr): C=O 1618; 1637.5	
AS4	A6	C8		70				(KBr): C=O 1639.4	

	-25/-											
R ²	Α	NR ³ R ⁴	An- merkungen	% Aus- beute	MS	Rf	mittel	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)			
AS4	A10	C8		82	M ⁺ = 557/9/61			(KBr): C=O 1651				
AS4	A0	C26		88				(KBr): C=O 1626				
AS1	Α0	C1		96	ESI: $(M+H)^+$ = 483/5/7 (Br_2)	0.18	FM1	(KBr): C=O 1680				
AS1	AO	C8	roh	69				<u> </u>				
AS1	AO	C18		82		0.27	FM1	(KBr): C=O 1684				
AS1	A0	C3		100		0.38	FM1	(KBr): C=O 1682				
AS1	A0	C21		89		0.26	FM1	(KBr): C=O 1595; 1615				
AS4	Α0	C3		99		0.37	FM4	(KBr): C=O 1618; 1636; 1683				
AS4	Α0	C19		98	ESI: $(M+H)^{+}$ = 498/500/50 2 (Br_2)	0.47	FM4	(KBr): C=O 1638; 1682				
AS9	A0	C1	Rohprodukt	96		1 :						
AS1	A7	C1		37	<u> </u>	0.42			<u> </u>			
AS4	A0	C38		80		0.25	FM1		 			
AS4	A0	C37		86					 			
AS4	A0	C39		73	F1 14* -			(KBr): C=0	1			
AS4	A0	C40		92	El: M* = 515/7/9			1674 (KBr): C=0				
AS1	A0	C42		100 (roh)		0.32	FM1	1682				
AS4	AO	C42		95		0.24	FM4	(KBr): C=0 1636/1684				
AS1	AO	C43		66		0.1	FM7	(KBr): C=0 1659				
AS1	Α0	C44		59		0.15	CH ₂ CI ₂ / MeOH/ NH₄OH 90/10/1	(KBr): C=0 1676				
AS1	AO	C45		82	ESI: (M+H)* = 492/4/6 (Br ₂)	0.10	EE/MeOH 9/1	(KBr): C=0 1678				
AS1	AO	C47		89		0.52	FM7	(KBr): C=0 1634/1666				
AS1	A0	C49		84		0.15	CH ₂ CI ₂ / MeOH/ NH₄OH	(KBr): C=0 1678				
AS4	A0	C44		93	EI: M* = 504/6/8 (Br ₂)	0.45	EE/ MeOH 9/1	(KBr): C=0 1653 ; CN 2239				
AS1	Α0	C50		100	EI: M ⁺ = 498/500/502 (Br ₂)	0.10	EE/ MeOH 9/1	(KBr): C=0 1636				
AS1	Α0	C51		100	E1: M° = 530/2/4 (Br ₂)	0.05	EE/ MeOH/ NH4OH 5/5/0.1	(KBr): C=0 1678	*			

R ²	Α	NR ³ R ⁴	An- merkungen	% Aus- beute	MS	Rr	Fließ- mittel	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
AS4	Α0	C52		97		0.15	!	(KBr): C=0 1620/1688	
AS4	Α0	C53		58	ESI: (M+H)* = 502/4/6 (Br ₂)	0.05	EE/ MeOH/ NH4OH 5/5/0.1	(KBr): C=0 1678	
AS4	Α0	C64		100				(KBr): C=0 1647/1678	
AS1	Α0	C53		70	Ei: M* = 502/4/6 (Br ₂)	0.15	CH ₂ CI ₂ / MeOH/ NH₄OH 70/30/1	(KBr): C=0 1676	
AS4	Α0	C51		100		0.05	CH₂Cl₂/ MeOH/ NH₄OH	(KBr): C=0 1680	
AS4	Α0	C66		100		0.27	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH		
AS16	Α0	C8		76		0.40			
AS16	Α0	C1		28		0.20	EE/ MeOH/ NH ₄ OH 9/1/1		
AS4	AO	C70		96		0.20	EE/MEOH /NH4OH 80/20/0.5	(KBr): C=0 1676	
AS1	AO	C64		100	El: M* = 510/1214			(KBr): C=0 1674	
AS1	A0	C70		100				(KBr): C=0 1674	
AS4	Α0	C72		100	ESI: (M+H)* = 530/2/4 (Br ₂)	0.10	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH4OH 80/20/1	(KBr): C=0 1678	
AS19	AO	C8		100					
AS35	A0	C8		72		0.60	FM1		
AS36	AO	C8		80		0.52	FM1	(KBr): C=0 1674	

4-(4-Pyridinyl)-1-[3-(4-pyridinyl)-D,L-alanyl]-piperazinhydrochlorid

16.4 g (0.04 mol) 1-[N-[(1,1-Dimethylethoxy)carbonyl]-3-(4-pyridinyl)-D,L-alanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin, gelöst in 100 ml Methanol, wurden mit 20 ml ätherischer Salzsäure ver-

setzt und das Reaktionsgemisch auf $40\,^{\circ}\text{C}$ erwärmt. Die gesuchte Verbindung kristallisierte aus der Reaktionsmischung aus.

Ausbeute: 9.2 g (60 % der Theorie)

 R_{f} : 0.1 (FM1) Fp.: 198 - 200°C

Beispiel A34

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

1- $[N^2-(3,5-Dibrom-D-tyrosyl)-N^6-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-$ L-lvsvl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Die Mischung von 50 g (53.5 mmol) 1-[N²-[N-(9-Fluorenyl-methoxycarbonyl)-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N⁶-(1,1-dimethyleth-oxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin und 300 ml Diethylamin wurde unter Rühren auf 60° C erhitzt. Es wurden 100 ml Methanol zugegeben und weitere 5 Stunden bei 60° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch (MN-Kieselgel 60° , Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, Fließmittel: Essigester/Methanol = 6/4 (v/v)) gereinigt. Man erhielt 26 g (68 % der Theorie) eines weißen Schaumes.

IR (KBr): 1641, 1691 cm⁻¹ (C=O)

 $R_{\rm f}\colon$ 0.2 (Essigester/Methanol/konz. wässeriges Ammoniak = 6/4/1 (v/v/v))

ESI- MS: $(M+H)^+ = 710/712/714$ (Br₂)

Analog wurden hergestellt:

R ²	Α	NR³R⁴	n	Anmerkungen	% Aus- beute	MS	R₁	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
AS1	АЗ	C4	1		85	ESI:M+H= 710/2/4(Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=0 1635.5; 1695.3
AS1	А3	C8	1		98				(KBr): C=0 1635: 1705
AS1	АЗ	C1	1		68	El: M+=710/2/4 (Br ₂)	0.2	Essigester/ Methanol/ NH₄OH = 6/4/1 (v/v/v)	(KBr): C=O 1641.3; 1691.5
AS1	А3	C5	1	THF als Losemittel; säulenchromatographische Reinigung: Kieselgel/ FM1	56	ESI:M+H= 711/3/5(Br ₂)	0.3	FM1	(KBR):C=O 1695.3; 1635.5
AS1	А3	C6	1	THF als Lösemittel; saulenchromatographische Reinigung: Kieselgel/ FM1	90	El:M+= 739/41/43 (Br ₂)	0.49	FM1	(KBr): C=O 1695.3; 1629.8
AS5	А3	C1	1	THF als Losemittel; saulenchromatographische Reinigung: Kieselgel/ FM4; Diastereomere	93		0.25/ 0.37	FM4	(KBr): C=O 1705.0; 1643.3
AS10	A0	C1	1		71		0.5	FM1	(KBr): C=O 1641.3
AS1	А3	C18	1		94				(KBr): C=O 1647; 1722.5
AS10	АЗ	C1	1		49	M+= 694/6/8(Br ₂)			(KBr): C=O 1643; 1703
AS10	А3	C4	1		46	ESI:M+H= 694/6/8(Br ₂)			(KBr): C=O 1639.4; 1705
AS10	АЗ	C4	1		46	ESI:M+H= 694/6/8(Br ₂)			(KBr): C=O 1639.4; 1705
AS10	АЗ	C1	1		49	M+= 694/68/70 (Br ₂)			(KBr): C=O 1643; 1703
AS4	АЗ	C18	1		46	ESI:M+H= 741/3/5(Br ₂)			(KBr): C=O 1641.3; 1705
AS15	ΑO	C8	1		100	M+:321			(KBr): C=O 1637.5
AS12	A0	C8	1		81				(KBr): C=O 1630
AS10	A0	C4	1	THF als Lösemittel	68		0.38	FM4	(KBr): C=O 1635.5
AS1	АЗ	C1	Ö	Rohprodukt	100		0.3	FM7	

1- $[N^2-[N-[[[2-(2-Methoxyphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-di-brom-D-tyrosyl]-N^6-(phenylmethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-py-ridinyl)-piperazin$

Zu einer Lösung von 1.0 g (1.34 mmol) 1-[N^2 -(-3,5-dibrom-D-tyrosyl)- N^6 -(phenylmethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in 80 ml Tetrahydrofuran wurden 0.28 g (1.6 mmol) 2-Methoxyphenethylisocyanat zugegeben und die Mischung 3 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, Fließmittel: Methylenchlorid/Methanol/Cyclohexan/Ammoniak = 350/75/75/10 (v/v/v/v) gereinigt. Man erhielt 0.5 g (40 % der Theorie) eines farblosen amorphen Feststoffes.

IR (KBr): 1639 cm^{-1} (C=O)

 $R_{f}: 0.49 (FM1)$

ESI-MS: $(M+H)^+ = 922/924/926 (Br_2)$

Beispiel A36

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

$$\begin{array}{c|c}
O & & R^2 \\
N & & O \\
N & O
\end{array}$$

4-Amino-3,5-dibrom-N²-[[(2-phenylethyl)amino]carbonyl]-D-phenylalaninmethylester

Die Mischung aus 1.27 g (7.73 mmol) CDT in 150 ml Tetrahydrofuran wurde unter Eiskühlung mit 0.72 ml (5.15 mmol) Triethylamin und 2.0 g (5.15 mmol) 4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalaninmethylester-hydrochlorid versetzt, weitere 30 Minuten unter Eiskühlung und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 0.82 ml (6.44 mmol) Benzenethanamin zugegeben und der Ansatz 5 Stunden unter Rückfluß

gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Essigsäureethylester aufgenommen und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Ether verrührt und der Niederschlag abfiltriert. Man erhielt 1.69 g (66% der Theorie) eines amorphen Feststoffes.

```
IR (KBr): 1632, 1732 cm<sup>-1</sup> (C=O)
```

R_f: 0.63 (Essigester)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 498/500/502 (Br_2)$

Entsprechend wurden hergestellt (jeweils n = 1):

RCO	R ²	Anmerkungen	% Aus- beute	MS	R _f	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
N6	AS1	als Rohprodukt weiter umgesetzt	100		0.60	F M 1	
N15	AS6	DMF/THF = 1/1 (v/v) als Lösemittel	100	ESI: (M+H) ⁺ = 517/9 (Br)	0.65	FM1	(KBr): C=O 1745.5; 1676.0
N2	AS1		99	 	0.53	FM1	(KBr): C=O 1716.5
N8	AS4		66	ESI: (M+H) ⁺ = 498/500/50 2 (Br ₂)	0.63		(KBr): C=O 1631.7; 1732.0
N15	AS4		92		0.85	Essigester/ Methanol = 8/2 (v/v)	(KBr): C=O 1620.1; 1737.8
N23	AS4		95	EI: M* = 572/4/6/8 (Br ₂ ,CI)	0.86	Essigester/ Methanol = 8/2 (v/v)	(KBr): C=O 1732.0; 1641.3
N2	AS2		100	EI: M* = 406	0.86	FM1	(KBr): C=O 1629.8; 1722.3; 1741.6
N15	I AS1	DIEA	47		0.75	FM1	
N15	AS3		38		0.60	tButyl- methylether/ Petrolether = 9/1 (v/v)	(KBr): C=O 1695.5
N 66	AS21		76		0.60	EE	(KBr): C=0 1662/ 1734
N66	AS1		100				
N66	AS4	İ		i e	0.56	FM1	1
N122	AS1		95	!			
N122 N66	AS4 AS17		22	ESI: (M+H)* = 623/5/7 (Br ₂)	0.25	FM1	(KBr): C=0 1663/1740
N66	AS18		65		0.53	EE	
N66	AS19		79		0.50	FM1	(KBr): C=0 1663/1734
N66	AS5		90	ESI: (M+H) [†] = 607/09/11 (Br ₂)	0.78	FM1	(KBr): C=0 1637/ 1663/ 1740
N66	AS22		68		0.74	FM1	
N66	AS23		100				(KBr): C=0 1738/1662
N66	AS25		100	ESI: (M+H)* = 472	0.52	FM1	
N66	AS49		100		0.801	FM1	

PCT/EP97/04862

- 264 - -

Beispiel A37

WO 98/11128

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

$$R \xrightarrow{O} Z \xrightarrow{(r_n)} OH$$

4-Amino-3,5-dibrom-N²-[4-(2-chlorphenyl)-1-piperazinyl]car-bonyl]-D-phenylalanin

Zu der Lösung von 2.8 g (4.9 mmol) 4-Amino-3,5-dibrom- N^2 -[4-(2-chlorphenyl) -1-piperazinyl] carbonyl] -D-phenylalaninmethylester in einem Gemisch aus 30 ml Methanol und 20 ml Wasser wurden 0.25 g (10.0 mmol) Lithiumhydroxid gegeben und die Mischung anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 2.0 g (50 mmol) Natriumhydroxid wurde mit 50 ml Wasser verdünnt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Minuten im Ultraschallbad, dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und im Vakuum eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde mit 100 ml Wasser versetzt und die wäßrige Phase zweimal mit je 50 ml Ether ausgeschüttelt. Durch Zugabe von 2 M wäßriger Salzsäure wurde die wässerige Phase auf einen pH von 3 - 4 eingestellt und dreimal mit Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigester-Phasen wurden einmal mit Wasser gewaschen, dann getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 1.6 g (58% der Theorie) eines gelbbraunen Öls.

IR (KBr): 1616, 1724 cm^{-1} (C=O)

 R_f : 0.33 (Essigester/Methanol = 8/2 (v/v))

ESI-MS: $(M+H)^+ = 557/559/561/563$ (Br₂, Cl)

Entsprechend wurden hergestellt (jeweils n = 1):

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

- 265 -

RCO	Z	R ²	Anmerkungen	% Aus- beute	1913	Rr	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
N8	N-H	AS4		62	ESI: (M-H) = 482/4/6 (Br ₂)	0.61	Essigester/ Methanol = 6/4 (v/v)	(KBr): C=O 1612.4, 1724.3;- OHNH- 3386.8; 3483.2
N15	N-H	AS4		64	ESI: (M-H) ⁺ = 578/80/82 (Br ₂); (M+H) ⁺ = 580/2/4 (Br ₂); (M+Na) ⁺ = 602/4/6 (Br ₂)	0.10	Essigester/ Methanol = 8/2 (v/v)	(KBr): C=O 1703.0
N23	N-H	AS4		58	ESI: (M-H) = 557/59/61/63 (Br ₂₁ CI)	0.33	Essigester/ Methanol = 8/2 (v/v)	(KBr): C=O 1616.3; 1724.3
N15	N-H	AS1	keine Zugabe von Natrium- hydroxid	59	ESI: (M-H) = 579/81/83 (Br ₂)	0.72	EE/ MeOH/ NH₄OH = 6/4/1 (v/v/v)	(KBr): C=O 1695.3
N66	N-H	AS21		95		0.48	EE/ AcOH 10/0.02 (v/v)	(KBr): C=0 1639
N66	CH2	AS1		85		0.38	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ AcOH 9/1/0,15 (V/V/V)	
N71	CH2	AS1		66.6	ESI: (M+H) ⁺ = 606/08/10 (Br ₂)	0.38	CH₂Cl₂/ MeOH/ AcOH 9/1/0,15 (v/v/v)	(KBr): C=0 1622/1680
N66	N-H	AS18		100	ESI: (M-H) = 557	0.26	EE/ AcOH 9/0.01 (v/v)	
N66	N-H	AS19		98		0.22	ĈH₂Cl₂/ MeOH/ AcOH 9/1/0,15 (v/v/v)	(KBr): C=0 1665/1740
N66	N-H	AS5		73	ESI: (M-H) = 577/79/81 (Br ₂)	0.23	FM1	(KBr): C=0 1632/1705
N66	N-H	AS22		78		0.30	FM1	(KBr): C=0 1668/1739
N66	CH2	AS21		79		0.34	EE/ AcOH 9/0.01 (v/v)	(KBr): C=0 1643/1703
N66	CH2	AS1		90		0.30	EE/MeOH 9/1 (v/v)	
N15	CH2	AS1		78	ESI: (M-H) ⁻ = 578/80/82 (Br ₂)	0.30	EE/ AcOH 9/0.01 (v/v)	(KBr): C=0 1728/1672

RCO	Z	R²	Anmerkungen	% Aus- beute	. IVIS	Rr	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
N66	N-H	AS25		99		į		
N66	CH ₂	AS2	_	100				(KBr): C=0 1645/1712
N66	CH ₂	AS23		70	:			
N139	CH ₂	AS2		50				(KBr): C=0 1630/1662/ 1 70 7
N66	CH ₂	AS27		93		0.20	FM1	
N66	CH ₂	AS28	LiOH	100		0.30	FM1	
N66	CH ₂	AS4		72		0.53	FM1	(KBr): C=0 1639/1701
N66	CH ₂	AS36		74	ESI: (M-H) = 434	0.36	FM1	(KBr): C=0 1645/1701
N66	CH ₂	AS38		69				
N66	CH ₂	AS48		47	EI: M* = 489	0.30	FM1	(KBr): C=0 1645
N66	N-H	AS49		47	-	0.10	FM1	
N66	CH ₂	AS18		60		0.15	EE	
N66	CH ₂	AS39		96				
N109	CH ₂	AS21		81				
N113	CH ₂	AS21		76		0.20	EE/AcOH 99/1	
N134	CH ₂	AS21		89		0.15	EE/AcOH 99/1	
N66	CH ₂	AS47		100	ESI: (M+H) ⁺ = 476			(KBr): C=0 1645/1716
N66	CH ₂	AS7		60		0.20	FM1	(KBr): C=0 1649/1722
N66	CH ₂	AS52		95	ESI: (M+H) ⁺ = 480	0.15	FM1	(KBr): C=0 1643/1722

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

3,5-Dibrom-N-[[[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-D-tyrosin

Eine Mischung aus 24 g (46.3 mmol) 3,5-Dibrom-N-[[[2-(3-methoxyphenyl) ethyl]amino]carbonyl]-D-tyrosinmethylester und 5.0 g (50 mmol) Lithiumhydroxid in 200 ml Wasser wurde 1

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

Stunde bei 60 °C gerührt. Das Festprodukt wurde abgesaugt und das Filtrat mit 200 ml Essigester gewaschen. Durch Zugabe von 1 M wäßriger Salzsäure wurde die wäßrige Phase auf einen pH von 3 - 4 eingestellt und dreimal mit 150 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigester-Phasen wurden einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit Ether verrieben. Man erhielt 9.1 g (38 % der Theorie) eines farblosen Feststoffes.

```
IR (KBr): 1719 cm<sup>-1</sup> (C=O) 
 R_f: 0.57 (Essigester/Methanol/Eisessig = 9.5/0.5/0.2 (v/v/v))
```

Entsprechend wurden hergestellt (jeweils n = 1):

RCO	Z	R²	Anmerkunge n	% Aus- beute	MS	R ₁	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
N6	N-H	AS1		100		0.20	FM1	(KBr): C=0 1625.9; 1730
N15	N-H	AS6	H₂O/ MeOH = 1/1 (v/v) als Lösemittel	85	ESI: (M-H) ⁻ = 501/3 (Br)	0.53	9/1/0.1 (v/v/v)	(KBr): C=O 1695.3
N2	N-H	AS1		75		0.57	EE/ Methanol/ Eisessig = 9.5/0.5/0.2 (v/v/v)	(KBr): C=O 1718.5
N2	N-H	AS2		71		0.20	FM1	(KBr): C=O 1625.9; 1693.4; 1718.5; -NH- 3357.9
N15	N-H	AS3	H ₂ O/ MeOH = 1/1 (v/v) als Lösemittel	57		0.30	EE/ MeOH = 1/1 (v/v)	(KBr): C=O 1693.4
N66		AS1		75		0.05	EE/MeOH 8/2	
N66		AS4		85				
N122		AS1		44				
N122		AS4		85				// · · · · · ·
N66	N-CH3	AS1		58	ESI: (M-H) = 607/09/11 (Br ₂)	0.20	EE	(KBr): C=0 1607/ 1655/ 1711
N66	N-H	AS17		55		0.03	FM1_	
N15	CH2	AS1		78	ESI: (M-H) = 578/80/82 (Br ₂)	0.30	EE/ MeOH 9/1 (v/v)	(KBr): C=0 1672/ 1728
N66	N-H	AS23		79.0		0.22	FM1	(KBr): C=0 1738/1664

 N^6 -[(1,1-Dimethylethoxy)carbonyl]- N^2 -[N-[[[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysin-methylester

Zu der Mischung aus 10 g (19.4 mmol) 3,5-Dibrom-N-[[[2-(3-methoxyphenyl)ethyl] amino]carbonyl]-D-tyrosin, 2.6 g (20 mmol) DIEA, 6.4 g (20 mmol) TBTU, 2.64 g (19.5 mmol) HOBt und 200 ml Dimethylformamid tropfte man unter Rühren die Lösung von 5.04 g (19.4 mmol) H-Lys(Boc)-OMe in 50 ml Dimethylformamid und rührte den Ansatz über Nacht bei Raumtem-

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

peratur. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand in 250 ml Essigester aufgenommen. Die Essigesterphase wurde anschließend zweimal mit je 100 ml gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung, einmal mit 100 ml 20proz. wäßriger Zitronensäure-Lösung und schließlich einmal mit 100 ml gesättigter wäßriger Kochsalz-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, Fließmittel: Essigester/ Petrolether = 2/1 (v/v)) gereinigt. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand mit Ether verrieben, der erhaltene amorphe Feststoff (9.5 g; 66 % der Theorie) abgenutscht und getrocknet.

IR (KBr): 1632; 1657, 1682, 1734 cm⁻¹ (C=0) R_f : 0.64 (Essigsäureethylester) ESI-MS: (M+H) + = 757/759/761 (Br₂) (M+Na) + = 779/781/783 (Br₂)

Beispiel A40

 N^6 -[(1,1-Dimethylethoxy)carbonyl]- N^2 -[N-[[[2-(3-methoxy-phenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysin Die Mischung aus 7.75 g (10.4 mmol) N^6 -[(1,1-Dimethyleth-oxy)carbonyl]- N^2 -[N-[[[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysinmethylester, 3.5 g (140 mmol) Lithiumhydroxid und 150 ml Wasser wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die wäßrige Phase wurde einmal mit Essigester gewaschen, durch Zugabe von 1 M wäßriger Kaliumhydrogensulfat Lösung sauer gestellt und anschließend mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 6.9 g (91% der Theorie) eines gelblichen Öls.

IR (KBr): 1653 cm⁻¹ (C=O) R_f : 0.7 (Essigester/Methanol/Eisessig = 9/0.5/0.5 (v/v/v)) ESI-MS: (M-H)⁻ = 741/743/745 (Br₂)

1- $[N^2-[N-(Phenylmethoxycarbonyl)-3,5-dichlor-D-tyrosyl]-N^6-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$

Die Mischung aus 5 g (13.0 mmol) 3,5-Dichlor-N-[(phenymethoxy)carbonyl]-D-tyrosin, 5.1 g (13.0 mmol) 1-[N⁶-{(1,1-Di-methylethoxy)carbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin, 1.81 g (14 mmol) DIEA, 4.17 g (13 mmol) TBTU, 1.75 g (13.0 mmol) HOBt und 200 ml Tetrahydrofuran wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Essigester/Methanol (95/5) aufgenommen und zweimal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, im Vakuum eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, Fließmittel: Essigester/Methanol = 6/4 (v/v)) gereinigt. Man erhielt 6.0 g (61 % der Theorie) eines gelblichen Öls.

 $R_{f}: 0.47 \text{ (FM1)}$

ESI-MS: $(M+H)^+ = 757/759/761 (Cl_2)$

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

$$\begin{array}{c|c}
O & () R^2 \\
N & R & NR^3R^4
\end{array}$$

1-[N²-[N-[[[2-(3-Methoxyphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-di-brom-D-tyrosyl]-N6-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-L-lysyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperazin

Zu der Mischung aus 1.1 g (1.5 mmol) N^6 -[(Dimethylethoxy)-carbonyl]- N^2 -[N-[[[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysin, 0.79 g (6.1 mmol) DIEA, 0.52 g (1.6 mmol) TBTU, 0.2 g (1.5 mmol) HOBt und 100 ml Dimethylformamid wurde die Lösung von 0.44 g (1.5 mmol) 1-(1-Methyl-4-piperidinyl)piperazin in 30 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur getropft, die Mischung danach über Nacht gerührt und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in Essigester/Methanol (95/5) aufgenommen, zweimal mit je 70 ml wäßriger gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 1.1 g (81% der Theorie) eines farblosen Schaumes.

 R_f : 0.34 (Essigester/Methanol/konz. wässeriges Ammoniak = $7/2/1 \ (v/v/v)$)

Analog wurde hergestellt (n = 1):

RCO	R ²	Α	NR ³ R ⁴	An- merkungen	% Aus- beute	R _f	Fließ- mittel	IR [cm ⁻¹]
N15	AS1	A11	C1	KHSO4- Lösung	70	0.40	FM3	(KBr): C=O1697.3; 1641.3

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

Beispiel A43

1- $[N^2-(3,5-Dichlor-D-tyrosyl)-N^6-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$

Die Lösung von 6 g (7.9 mmol) $1-[N^2-[N-[(Phenylmethoxy)car$ bonyl]-3,5-dichlor-D-tyrosyl]-N6-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in einem Gemisch aus 200 ml Methanol und 20 ml wässeriger 1 M Kaliumnydrogensulfat-Lösung wurde in Gegenwart von 0.5 g Palladiummohr als Katalysator bei Raumtemperatur und 3 bar Wasserstoffdruck 40 Minuten lang hydriert. Der Katalysator wurde abfiltiert, das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand durch Zugabe von 2 ml konzentrierter wässeriger Ammoniaklösung auf einen pH-Wert von ca. 10 eingestellt. Das Produkt wurde mehrfach mit Isopropanol extrahiert, die vereinigten Isopropanol-Extrakte im Vakuum eingeengt und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch (LiChroprep, Si60 Korngröße: 20-40 μm , Fa. Merck (Darmstadt); Fließmittel: Methylenchlorid / Methanol / Ammoniak = 350/75/75/10 (v/v/v/v)) gereinigt. Man erhielt 2.5 g (51 % der Theorie) einer farblosen, amorphen Festsubstanz.

IR (KBr): 1641, 1705 cm^{-1} (C=O)

 $R_{f}: 0.27 \text{ (FM1)}$

Beispiel A44

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

Fmoc-A-NR³R⁴

1- $[N^2-[(9-Fluorenylmethoxy)carbonyl]-N^G-(2,2,5,7,8-penta-methylchroman-6-sulfonyl)-L-arginyl]-4-(4-pyridinyl)-pipe-$

Zu einer Mischung aus 7.0 g (10.6 mmol) Fmoc-Arg(Pmc)-OH, 1.42 g (11.0 mmol) DIEA, 3.53 g (11.0 mmol) TBTU, 1.35 g (11.0 mmol) HOBt und 50 ml DMF wurde unter Rühren tropfen-

PCT/EP97/04862

weise eine Lösung von 1.74 g (10.6 mmol) 1-(4-Pyridinyl)piperazin in 20 ml DMF zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde
weitere 3.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und
anschließend bei 40°C im Hochvakuum eingeengt. Der Rückstand
wurde in Essigsäureethylester gelöst, die organische Phase
zweimal mit gesättigter wässeriger NatriumhydrogencarbonatLösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum
eingeengt. Der Rückstand wurde mit Diethylether verrieben,
abgenutscht und getrocknet. Man erhielt 7.85 g (96 % der
Theorie) des gewünschten Endproduktes, das ohne weitere
Reinigung weiter umgesetzt wurde.

 $R_{f}: 0.5 (FM1)$

WO 98/11128

Analog wurde hergestellt:

А	NR ³ R ⁴	% Ausbeute	R _f	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
А3	C18	60	0.55	FM4	(KBr): C=O 1643: 1711

Beispiel A45

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

$$H \longrightarrow A - NR^3R^4$$

1-[NG-(2,2,5,7,8-Pentamethylchroman-6-sulfonyl)-L-arginyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin

Eine Lösung von 8.5 g (11.1 mmol) 1- $[N^2-[(9-Fluorenylmeth-oxy)carbonyl]-N^G-(2,2,5,7,8-pentamethylchroman-6-sulfonyl)-L-arginyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in 100 ml THF wurde mit 16 ml Diethylamin versetzt und anschließend 2.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, Fließmittel: FM1) gereinigt. Man erhielt 3.3 g (54 % der Theorie) eines amorphen Feststoffes.$

 $R_{f}: = 0.19 (FM1)$

 $IR(KBr): 1637 cm^{-1} (C=0)$

Analog wurde hergestellt:

Α	NR ³ R ⁴	% Ausbeute	IR [cm ⁻¹]
А3	C18	80	(KBr): C=O 1637.5; 1705

Beispiel A46

1- $[N^6,N^6-Dimethyl-N^2-[(phenylmethoxy)carbonyl]-L-lysyl]-4-<math>\underline{(4-y)}$

9.6 g (18.3 mmol) 1- $[N^6-[(1,1-Dimethylethoxy)carbonyl]-N^2-$ [(phenylmethoxy)carbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin wurden in 200 ml einer 5proz. Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend im Vakuum eingeengt. Man erhielt 13.47 g (97% der Theorie) des gewünschten 1- $[N^2-[(Phenylmethoxy)car$ bonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin als Trifluoracetat-Salz. Anschließend wurden 7.0 g (9.1 mmol) des Rohproduktes in 200 ml Wasser gelöst und unter Eisbadkühlung 4.1 ml einer 40proz. Formaldehydlösung (45.6 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, unter Eisbadkühlung vorsichtig mit 1.5 g (40 mmol) Natriumborhydrid versetzt, dann unter äußerer Kühlung mit Eis mit 4.1 ml einer 40proz. Formaldehydlösung (45.6 mmol), wonach die Reaktionsmischung nochmals 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und unter Eisbadkühlung abermals mit 1.5 g (40 mmol) Natriumborhydrid versetzt wurde. Der pH-Wert der Reaktionsmischung wurde während der Reaktion permanent kontrolliert und durch Zutropfen von Trifluoressigsäure immer zwischen pH 3 und pH 6 gehalten. Das Gemisch wurde dann 30 Minuten bei 5°C gerührt, durch Zugabe von Kaliumcarbonat auf pH 10 gestellt und viermal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden ge-

trocknet, im Vakuum eingeengt und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, Fließmittel: Essigester/Methanol/konz. wässeriges Ammoniak = 6.5/3/0.3~(v/v/v)) gereinigt. Man erhielt 2.3 g (56 % der Theorie) eines farblosen Öls.

IR (KBr): 1711, 1649 cm^{-1} (C=O)

 $R_{f}: 0.2 (FM7)$

 $ESI-MS: (M+H)^+ = 454$

Beispiel A47

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

$$\begin{array}{ccc}
O & R^2 \\
O & NR^3R^4 \\
CH_3
\end{array}$$

 $(R,S)-4-Amino-3,5-dibrom-\gamma-oxo-\beta-[\{4-(4-pyridinyl)-1-piperi-dinyl]methyl]-benzenbutansäuremethylester$

Eine Mischung aus 10 g (27 mmol) 4-Amino-3,5-dibrom-γ-oxobenzenbutansäuremethylester, 5.4 g (27 mmol) 4-(4-Pyridinyl)piperidin und 1.5 g (45 mmol) Paraformaldehyd wurde in 20 ml Eisessig suspendiert und unter Rühren in einem Ölbad (Badtemperatur: 100°C) erwärmt. Nach 3 Stunden wurden nochmals 1.5 g (45 mmol) Paraformaldehyd zugegeben und die Mischung weitere 3 Stunden bei 100°C und dann 1 Stunde bei 125°C gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 800 ml Wasser aufgenommen. Die wässerige Phase wurde durch Zugabe von Natriumcarbonat alkalisch gestellt und zweimal mit je 500 ml Essigester extrahiert. Die vereinigten Essigester-Extrakte wurden getrocknet, im Vakuum eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch (MN-Kieselgel 60, Macherey Nagel, 70-230 mesh ASTM, Fließmittel: Essigester/Methanol = 9:1)) gereinigt. Man erhielt 1.0 g (6.8 % der Theorie) des gewünschten Endproduktes als Öl.

 $IR(KBr): 1716.5 cm^{-1}$

- 276 - -

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

R_f: 0.7 (FM1)

Analog wurde hergestellt:

R2	NR ³ R ⁴	% Ausbeute	R,	Fließ- mittel	IR [cm ⁻¹]
AS4	C8	35	0.68	FM1	(KBr): C=O 1672.2; 1733.9

Beispiel A48

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

$$H = 0$$
 R^2
 NR^3R^4

 $(R,S)-4-Amino-3,5-dibrom-\gamma-oxo-\beta-[[4-(4-pyridinyl)-1-piperidinyl]methyl]-benzenbutansäure$

Eine Mischung aus 1.0 g (1.9 mmol) (R,S)-4-Amino-3,5-dibrom- γ -oxo- β -[[4-(4-pyridinyl)-1-piperidinyl]methyl]-phenylbutan-säuremethylester, 5 ml 1 N Natronlauge und 50 ml Dioxan wurde über Nacht bei Raumtemperatur und 1 Stunde bei 60°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde anschließend durch Zugabe von 5 ml 1N Salzsäure neutralisiert, im Vakuum eingeengt und der Rückstand im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Man erhielt 0.97 g (100% der Theorie) des gewünschten Produktes das ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

 $R_{f}: 0.15 (FM1)$

Analog wurde hergestellt:

R ²	NR ³ R ⁴	% Ausbeute	R _f	Fließ- mittel	IR [cm ⁻¹]
AS4	C8	96	0.2	FM1	(KBr): C=O 1660

3,5-Dibrom-4-hydroxy-ß-(methoxycarbonyl)-benzenbutansäure
Zu der Lösung von 12 g (0.043 mol)4-Hydroxy-ß-(methoxycarbonyl)-benzenbutansäure in 200 ml Essigsäure gab man 150 ml
Wasser und 8 g Natriumacetat, tropfte unter Rühren eine Lösung von 5 ml Brom in 60 ml Essigsäure zu, dampfte anschließend die Reaktionsmischung im Vakuum weitgehend ein und rührte den verbleibenden Rückstand in Wasser ein. Die wässerige Phase wurde wiederholt mit Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen. Die organischen Extrakte wurden getrocknet, im Vakuum eingeengt und der verbleibende feste Rückstand aus Diisopropylether umkristallisiert. Man erhielt 12 g (70% der Theorie) des gesuchten Endprodukts.

 R_f : 0.4 (Essigester/Petrolether/Eisessig = 5/5/0.4 (v/v/v) ESI-MS: (M+H) + = 394/6/8 (Br₂)

Beispiel A50

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

$$R$$
 O
 R^2
 O
 O
 O
 O
 O

(R,S)-2-[(3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl)methyl]-4-[4-(1,3-di-hydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]-4-oxo-bu-tansäuremethylester

Die Lösung von 2.0 g (5 mmol) 3,5-Dibrom-4-hydroxy- β -(methoxycarbonyl)-benzenbutansäure in 80 ml THF wurde unter Rühren mit 1.6 g (5 mmol) TBTU, 0.76 g (5 mmol) HOBt, 1.25 g (5 mmol) 4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)piperidin und 1.03 g (8 mmol) DIEA versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde mit

WO 98/11128 - 278 -

gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden nacheinander mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 3.0 g (50% der Theorie) des gesuchten Produktes, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

IR (KBr): 1714.8 cm^{-1} (C=O)

 R_f : 0.7 (Essigester/Petrolether = 7/3 (v/v))

Analog wurden hergestellt:

RCO	R²	% Ausbeute	MS	R _f	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
N66	AS1	98		0.66	FM1	
N66	AS2	100		0.77	FM1	(KBr): C=0 1664/1734
N139	AS2	100	El: M* = 486	0.30	FM1	(KBr): C=0 1643 / 1672 / 1732
N66	AS4	28	El: M' = 606/08/10 (Br ₂)	0.33	FM4	(KBr): C=0 1666/1734
N66	AS36	63		0.56	FM4	
N66	AS38	92				
N66	AS48	100		0.68	FM1	
N66	AS18	22				
N66	AS39	100				
N109	AS21	39		0.35	EE	(KBr): C=0 1639/1734
N113	AS21	57		0.15	EE/PE 95/5	
N134	AS21	80		0.15	EE	
N66	AS7	100		0.75	FM1	
N66	AS53	40				

Beispiel A51

(R) -1-[2-Amino-3-(3,5-dibrom-4-hydroxyphenyl)propyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Zu der Suspension aus 3.8 g (100 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 400 ml THF wurden unter Rühren bei Raumtemperatur 14.4 g (20 mmol) 1-(3,5-Dibrom-D-tyrosyl)-4-(1-piperidinyl)-piperidin innerhalb von 30 Minuten portionsweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur und

2 Stunden unter Rückfluß gekocht und anschließend durch vorsichtige Zugabe von 1 ml Wasser und 5.1 ml konzentrierter wäßriger Salzsäure neutralisiert. Nach Zugabe von 100 ml Methanol wurde der feste Niederschlag abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde säulenchromatographisch (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, Fließmittel: Methylenchlorid/Methanol/konz. wässeriges Ammoniak = 8/2/0.2 (v/v/v)) gereinigt. Man erhielt 5.4 g (57 % der Theorie) des gesuchten Produktes als amorphe Festsubstanz.

- 279 -

IR (KBr): 3420 cm^{-1} (NH₂) R_f: 0.4 (FM2) ESI-MS: M⁺ = 473/475/477 (Br₂)

Analog wurde hergestellt:

Aus 1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(1-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 56.5 % der Theorie das (R)-1-[2-Amino-3-(4-amino-3,5-dibromphenyl)propyll-4-(1-piperidinyl)-piperidin vom Rf 0.12 (Fließmittel: Dichlorme-than/Methanol/Cyclohexan/konz.Ammoniak 7/1.5/1.5/0.2 (v/v/v/v)).

Beispiel A52

(R)-1-[3-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-2-[N-[(1,1-dimethyleth-oxy)carbonyl]amino|propyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Zu der Lösung von 10 g (0.017 mol) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-pipe-ridinyl)-piperidin in 350 ml Dioxan wurden 3.1 g (0.082 mol)

Natriumborhydrid gegeben und das Reaktionsgemisch auf 5°C gekühlt. Unter Rühren wurde anschließend eine Lösung von 4.92 g (0.082 mol) Essigsäure in 100 ml Dioxan zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde eine weitere Stunde bei Raumtemperatur und 3 Stunden bei 85°C gerührt. Anschließend wurde mit Eiswasser versetzt, das organische Lösemittel im Vakuum entfernt und der verbleibende wässerige Rückstand wiederholt

mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet, im Vakuum eingeengt und der verbleibende Rückstand säulenchromatographisch (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, Fließmittel: Methylenchlorid/Methanol/Cyclohexan/konz. wäßriges Ammoniak = 3600/150/150/20 (v/v/v/v) gereinigt. Man erhielt 4.1g (42 % der Theorie) eines farblosen Schaumes.

IR (KBr): 1705 cm^{-1} (C=O)

Beispiel A53

WO 98/11128

(R) -1-[2-Amino-3-(4-amino-3,5-dibromphenyl)propyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Zu einer Mischung aus 4 g (7 mmol) (R)-1-[3-(4-Amino-3,5-dibromphenyl)-2-[N-[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]amino]-propyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin und 100 ml Methylen-chlorid wurden unter Rühren bei 10°C langsam 40 ml Trifluoressigsäure zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde mit Eiswasser versetzt, durch Zugabe von konzentrierter wässeriger Ammoniaklösung basisch gestellt und dreimal mit je 200 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte wurden getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 3.4 g (100% der Theorie) eines amorphen Feststoffes.

IR (KBr): 1683.8, 1616.3 (C=O)

 $R_{f}: 0.02(FM 4)$

Beispiel A54

(R,S)-4-[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-pipe-ridinyl]-4-oxo-2-[[3-(trifluormethyl)phenyl]methyl]-butan-säuremethylester

Hergestellt analog Beispiel A15a) aus (R,S)-3-Carboxy-2-[[3-(trifluormethyl)phenyl]methyl]-propansäuremethylester und 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon in einer Ausbeute

von 27.3 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz vom $R_f = 0.25$ (Fließmittel: Essigsäureethylester). MS: $M^+ = 503$

Entsprechend wurde erhalten:

Aus (R,S)-3-Carboxy-2-[(3,5-dibrom-4-hydroxyphenyl)methyl]-propansäuremethylester und 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-chinazolinon in einer Ausbeute von 98 % der Theorie der (R,S)-4-[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]-4-oxo-2-[(3,5-dibrom-4-hydroxyphenyl)methyl]-butansäuremethylester vom R_f = 0.66 (Fließmittel: Dichlormethan/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 7/1.5/1.5/0.2 (v/v/v/v)).

Beispiel A55

WO 98/11128

(R,S)-4-[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-pipe-ridinyl]-4-oxo-2-[(3,5-dibrom-4-hydroxyphenyl)methyl]-bu-tansäure

Die Mischung aus 3.0 g (4.92 mmol) (R,S)-4-[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]-4-oxo-2-[(3,5-dibrom-4-hydroxyphenyl)methyl]-butansäuremethylester, 30 ml (30 mmol) 1N Natronlauge und 20 ml Methanol wurde 3 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt, dann mit 100 ml Wasser verdünnt und tropfenweise mit 30 ml 1N Salzsäure versetzt. Der Niederschlag wurde abgenutscht und bei 50°C im Umlufttrockenschrank getrocknet. Farblose, amorphe Substanz vom $R_f = 0.38$ (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/Eisessig 9/1/0.15 (v/v/v)). Ausbeute: 2.5 g (85.4 % der Theorie).

Entsprechend wurde erhalten:

Aus (R,S)-4-[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-pipe-ridinyl]-4-oxo-2-[[3-(trifluormethyl)phenyl]methyl]-butansäure-methylester in einer Ausbeute von 79 % der Theorie die (R,S)-4-[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]-4-oxo-

2-[[3-(trifluormethyl)phenyl]methyl]-butansäure vom $R_f=0.34$ (Fließmittel: Essigsäureethylester/Eisessig 99.8/0.2 (v/v)). IR(KBr): 1703, 1643 cm⁻¹ (C=O)

Beispiel A56

3,5-Dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-N-methyl-D-tyrosinmethylester

a) 1-(Chlorcarbonyl)-4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-

- 3-yllpiperidin
 Zu der Mischung aus 7.0 ml (ca. 14 mmol) einer 20proz. Lösung von Phosgen in Toluol und 2.02 g (20 mmol) Triethylamin in 300 ml Tetrahydrofuran gab man portionsweise unter Einhaltung einer Reaktionstemperatur von ca. 0°C die Suspension von 1.5 g (5.60 mmol) 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]piperidin-hydrochlorid in 100 ml Tetrahydrofuran. Man rührte noch 1 Stunde bei einer Temperatur zwischen 0°C und +5°C, filtrierte vom entstandenen Triethylamin-hydrochlorid ab und befreite das Filtrat vom Lösemittel. Der verbleibende Rückstand wurde mit Diisopropylether verrieben und abgenutscht. Nach dem Trocknen im Vakuum erhielt man 0.7 g (42.6 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom $R_{\rm f}=0.17$ (Fließmittel: Dichlormethan/Aceton 9.5/0.5 (v/v)), die ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wurden.
- b) 3,5-Dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-N-methyl-D-tyrosinmethylester

 Zu der Lösung von 4.9 g (13.3 mmol) 3,5-Dibrom-N-methyl-D-tyrosinmethylester und 4.04 g (40 mmol) Triethylamin in 500 ml

 Tetrahydrofuran tropfte man bei Zimmertemperatur innerhalb von

 3 Stunden die Lösung von 3.92 g (13.34 mmol) 1-(Chlorcarbonyl)-4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]piperidin in 1 l Tetrahydrofuran. Anschließend erhitzte man 12 Stunden auf Rückflußtemperatur, ließ erkalten und filtrierte vom ausgefallenen Triethylamin ab. Das Filtrat wurde eingedampft, der Rückstand zwischen Essigsäureethylester und 20proz. wässeriger Zitronensäure

verteilt. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, abermals im Vakuum eingedampft, der Rückstand an Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester/Petrolether 9/1~(v/v) zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Aufarbeitung der geeigneten Fraktionen ergab 3.2 g (38.5 % der Theorie) einer farblosen, amorphen Substanz vom $R_{\rm f}=0.45$ (Fließmittel: Essigsäureethylester).

- 283 -

IR(KBr): 1739.7, 1660.6 cm⁻¹ (C=O) ESI-MS: $(M+H)^+ = 623/625/627$ (Br₂) $(M+Na)^+ = 645/647/649$ (Br₂) $(M+K)^+ = 661/663/665$ (Br₂)

Beispiel A57

3,5-Dibrom-4-methoxy-D-phenylalaninmethylester

Zu der Mischung aus 5.5 g (14.12 mmol) 3,5-Dibrom-4-methoxy-D-phenylalanin-hydrochlorid und 55 ml Methanol gab man 150 ml einer gesättigten methanolischen Chlorwasserstoff-Lösung und rührte 20 Stunden bei Zimmertemperatur. Der nach dem Vertreiben des Lösemittels verbleibende Rückstand wurde mit 50 ml Wasser verrührt und mit geättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 8 gebracht. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit 10 ml Isopropanol verrührt und über Nacht stehen gelassen. Man filtrierte vom Unlöslichen und dampfte das Filtrat im Vakuum ein. Der Rückstand wurde als Rohprodukt weiter umgesetzt. Ausbeute: 1.0 g (28.7 % der Theorie) eines farblosen Öls vom $R_{\rm f}$ = 0.55 (Fließmittel:

Dichlormethan/Essigsäureethylester/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak = 300/80/25/25/3 (v/v/v/v/v)). WO 98/11128

- 284 -

Beispiel A58

1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(4-pyrimidinyl)piperazin

a) 1-(2-Chlor-4-pyrimidinyl)-4-(phenylmethyl)piperazin Das Gemisch aus 9.9 g (0.0664 mol) 2,4-Dichlorpyrimidin, 200 ml Wasser und 11.7 ml (0.0673 mol) 1-(Phenylmethyl)piperazin wurde 2 Stunden lang im Ultraschallbad auf 40°C erwärmt. Nach dem Erkalten stellte man mit Kaliumcarbonat alkalisch und extrahierte erschöpfend mit Essigsäureethylester. Das nach üblicher aufarbeitung erhaltene Rohprodukt wurde an Kieselgel (30-60 μ m) unter Verwendung eines Fließmittels aus FM2 und FM4 (2/1 v/v) zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Aufarbeitung der geeigneten Fraktionen ergab 7.4 g (38.6 % der Theorie) eines farblosen Öls vom $R_f = 0.51$ (FM4; Macherey-Nagel POLYGRAM SIL G/UV_{254} , Fertigfolien für die DC). $MS: M^{+} = 288/290 (C1)$

b) 1-(4-Pyrimidinyl)piperazin

Die Lösung von 7.4 g (0.0256 mol) 1-(2-Chlor-4-pyrimidinyl)-4-(phenylmethyl) piperazin in 100 ml Ethanol wurde in Gegenwart von 2 q 10proz. Palladiumkohle 4 Stunden bei 40°C und 5 bar Wasserstoffdruck hydriert. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene rohe Produkt wurde an Kieselgel (30-60 μ m) unter Verwendung von FM1/Cyclohexan 9/1 (v/v) zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Farblose Kristalle vom $R_f = 0.3$ (FM1/Cyclohexan 9/1 (v/v)); Macherey-Nagel POLYGRAM SIL G/UV₂₅₄, Fertigfolien für die DC). Ausbeute: 1.7 g (40.7 % der Theorie).

c) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-Dphenylalanyl) -4-(4-pyrimidinyl)piperazin Hergestellt analog Beispiel A15a) aus 4-Amino-3,5-dibrom-N-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-D-phenylalanin und 1-(4-Pyrimidinyl)piperazin in Gegenwart von TBTU in einer Ausbeute von 92 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz vom $R_f = 0.42$

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

(FM4; Macherey-Nagel POLYGRAM SIL G/UV254, Fertigfolien für die DC).

- 285 - .

 $IR(KBr): 1705.0, 1643.3 cm^{-1} (C=0)$

 $MS: M^{+} = 582/584/586 (Br_{2})$

d) 1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(4-pyrimidinyl)-<u>piperazin</u>

Hergestellt analog Beispiel Alb) aus 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-D-phenylalanyl)-4-(4-pyrimidinyl)piperazin in einer Ausbeute von 52 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz vom $R_f = 0.55$ (FM1; Macherey-Nagel POLYGRAM SIL G/UV₂₅₄, Fertigfolien für die DC).

 $IR(KBr): 1681.8 cm^{-1} (C=0)$

 $MS: M^+ = 482/484/486 (Br_2)$

Beispiel A59

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

(R,S)-4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl]-4-oxobutan säure

Die Mischung aus 4.8 g (8.3 mMol) 4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl]-2-(ethoxycarbonyl)-4-oxobutansäureethylester, 200 ml Ethanol und 41.5 ml 1N Natronlauge wurde 3 Stunden unter Rückfluß gekocht.

Man entfernte das Ethanol im Vakuum, verdünnte den Rückstand mit 50 ml Wasser und stellte mit 1N wässeriger Salzsäure auf pH 3. Die ausgefallene Substanz wurde abgenutscht, mit Wasser gründlich gewaschen und im Vakuum getrocknet. Man erhielt 3.8 g (96 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom Fp. 139 - 141 °C und R_f = 0.65 (Fließmittel: EE/MeOH/Eisessig 90/10/1 v/v/v). IR(KBr): 1724, 1647 cm⁻¹ (C=O) MS: kein M⁺, m/e = 246, 231, 147

Analog wurden hergestellt:

R ²	An- merkungen	% Aus- beute	MS	Rr	Fließmittel	IR [cm ^{·1}]
AS29		100				
AS16		17	ESI: (M+H)+= 488/90/92 (Cl ₂)	0.30	EE / MeOH / AcOH 80/10/1	
AS5		62		0.60	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 90/10/1	
AS32		100	ESI: (M+Na)+= 614/6/8 (Br ₂)	0.67	EE / MeOH / AcOH 90/10/1	(KBr): C=0 1645/1728
AS33		90	EI: M+= 525	0.20	EE / MeOH / AcOH 90/10/1	(KBr): C=0 1643/1701
AS31		100		0.20	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 80/20/1	
AS17		100	ESI: (M+H)+= 608/10/12 (Br ₂)	0.50	EE / MeOH / AcOH 90/10/1	(KBr): C=0 1643
AS34		76	ESI: (M-H)-= 506	0.65	EE / MeOH / AcOH 90/10/1	
AS19		70		0.46	EE / MeOH / AcOH 9/1/0.5	(KBr): C=0 1643/1701
AS46		78	ESI: (M-H)-= 471	0.20	FM1	(KBr): C=0 1647
AS50		97		0.05	EE	
AS2	LiOH statt NaOH	86	ESI: (M+H)+= 472			(KBr): C=0 1643/1705
AS29		100	ESI: (M-H)-= 448			(KBr): C=0 1645/1705
AS31		87				

Beispiel A60

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & \\ & & & \\ & &$$

4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2[[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]methyl]-2-(ethoxycarbonyl)-4oxobutansäureethylester

Die Mischung aus 2.31 g (10 mMol) 4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-piperidin, 3.64 g (10 mMol) β , β -Bis-(ethoxy-carbonyl)-4-(1,1-dimethylethyl)-benzenbutansäure, 5 ml Triethylamin, 3.5 g (11 mMol) TBTU, 200 ml Tetrahydrofuran und 20 ml Dimethylformamid wurde 5 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen, die entstandene Lösung über Natriumsulfat getrocknet und vom Lösemittel befreit. Nach säulenchromatographischer Reinigung an 400 g Kieselgel (Amicon, 35 - 70 μ m, Essigsäureethylester als Eluens) erhielt man 4.8 g (83 % der Theorie) einer farblosen, amorphen Substanz vom R_f = 0.63 (Fließmittel: EE).

 $IR(KBr): 1734, 1668, 1653 cm^{-1} (C=0)$

 $MS: M^+ = 577 (Br_2)$

R2	% Ausbeute	MS	R _f	Fließmittel	IR [cm-1]
AS29	75		0.8	FM1	
AS16	59		0.5	EE	
AS5	65	El: M+= 677/79/81 (Br ₂)	0.7	FM4	(KBr): C=0 1649 / 1668 / 1734
AS32	74		0.5	FM4	(KBr): C=0 1647 / 1668 / 1734
AS33	85		0.5	EE	(KBr): C=0 1649/1734
AS31	82	EI: M+= 574	0.5	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 90/10/1	(KBr): C=0 1658/1741
AS17	93	EI: M+= 707/09/11 (Br ₂)	0.5	EE	(KBr): C=0 1645 / 1666 / 1736 / 1759
AS34	75	EI: M+= 607	0.8	EE	(KBr): C=0 1649 / 1668 / 1736
AS19	67		0.8	FM1	(KBr): C=0 1647 / 1668 / 1734
AS46	80	EI: M+= 572	0.8	FM1	(KBr): C=0 1737
AS50	78	EI: M+= 677/9/81 (Br ₂)	0.6	EE	(KBr): C=0 1645 / 1666 / 1730
AS2	51				

Beispiel A61

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

ERSATZBLATT (REGEL 26)

β,β-Bis-(ethoxycarbonyl)-1-methyl-1H-indol-3-butansäure

Hergestellt analog Beispiel A1b) aus β , β -Bis-(ethoxycarbonyl) - 1-methyl-1H-indol-3-butansäure-tert.-butylester durch Einwirkung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan in einer Ausbeute von 63.5 % der Theorie. Farblose Kristalle vom Fp. 127 - 130 °C (Diisopropylether).

 $IR(KBr): 1738, 1712 cm^{-1} (C=0)$

R ²	% Ausbeute	MS	Rf	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
AS29	100				
AS16	100		0.7	EE / MeOH / AcOH 97.5/2.2/0.25	
AS5	100		0.5	PE/EE 2/1	
AS32	100		0.58	PE/EE 2/1	(KBr): C=0 1759/1711
AS33	100				(KBr): C=0 1736
AS17	52				(KBr): C=0 1707 / 1726 / 1755
AS34	90		8.0	EE / MeOH / AcOH 97.5/2.5/0.25	(KBr): C=0 1705/1743
AS19	100		0.76	PE / EE / AcOH 6/3/1	(KBr): C=0 1738
AS46	92		0.35	FM1	(KBr): C=0 1732
AS50	71				(KBr): C=0 1712 / 1734 / 1759
AS2	31	EI: M ⁺ = 272	0.42	PE / EE / AcOH 6/4/0.2	(KBr): C=0 1711/1734

WO 98/11128 - 290 -

Beispiel A62

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

$$H_3C$$
 CH_3
 CH_3
 $CO_2C_2H_5$
 $CO_2C_2H_5$

 β , β -Bis-(ethoxycarbonyl)-3,5-dimethylbenzenbutansäure-tert.butylester

Zur Lösung von 13.8 g (50.2 mMol) [(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)methyl]-malonsäurediethylester in 400 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gab man unter äußerer Kühlung mit Eiswasser 2.3 g (52.7 mMol) Natriumhydrid. Nach halbstündigem Rühren tropfte man unter Einhaltung einer Reaktionstemperatur von 0 bis +5 °C die Lösung von 10.0 g (50.2 mMol) 3,5-Dimethylbenzylbromid in 80 ml Tetrahydrofuran zu und ließ den Ansatz danach innerhalb von 14 Stunden auf Zimmertemperatur erwärmen. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum vom Lösemittel befreit, der Rückstand mit 200 ml 10proz. Zitronensäure versetzt und mit Essigsäureethylester erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Extrakte ergaben nach üblicher Aufarbeitung 19.7 g (100 % der Theorie) eines farblosen Öls vom $R_{\rm f}$ = 0.67 (Fließmittel: Dichlormethan), das ohne Reinigung in der folgenden Stufe eingesetzt wurde.

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

R ²	Anmerkungen	% Ausbeute	MS	Rf	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
AS29		100				
AS16		62		0.6	CH ₂ Cl ₂	
AS5		91	ESI: (M+H)* = 521/3/5 (Br ₂)	8.0	PE/EE 2/1	(KBr): C=0 1734
AS32		96		0.76	PE/EE 2/1	(KBr): C=0 1734
AS33		78		0.55	CH ₂ Cl ₂	(KBr): C≃0 1736
AS31	Unter Verwendung von 3-(Dimethylaminomethyl)- 1-methyl-1H-indol- methoiodid	74	EI: M* = 417	0.7	Toluol / t-BME 4/1	(KBr): C=0 1734
AS17		70	EI: M* = 550/52/54 (Br ₂)	0.5	CH₂Cl₂	(KBr): C=0 1734
AS34		93	El: M* = 450	0.5	CH ₂ Cl ₂ /PE 1/1	(KBr): C=0 1736
AS19		87		0.89	CH₂Cl₂	(KBr): C=0 1736
AS46		54	EI: M* = 415	0.7	FM4	
AS50		60	EI: M ⁺ = 520/22/24 (Br ₂)	0.7	CH₂Cl₂	(KBr): C=0 1734

Beispiel A63

 β , β -Bis-(ethoxycarbonyl)-4-(1,1-dimethylethyl)-benzenbutansäure-(phenylmethyl)-ester

Hergestellt analog Beispiel A62 aus [(Phenylmethoxycarbonyl)-methyl]-malonsäurediethylester und 4-(1,1-Dimethylethyl)-benzylbromid in Gegenwart von Natriumhydrid in einer Ausbeute von 53 % der Theorie.

Farbloses Öl vom $R_f = 0.21$ (Fließmittel: Dichlormethan/Petrolether $2/1 \ v/v)$.

 $IR(KBr): 1738 cm^{-1} (C=0)$

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

Beispiel A64

4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[[3-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-4-oxobutansäuremethylester

Zu der Lösung von 2.0 g (4.43 mMol) 4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3-hydroxyphenyl)methyl]-4-oxobutansäuremethylester in 30 ml wasserfreiem Dimethylformamid gab man 0.2 g (4.4 mMol) einer 55proz. Suspension von Natriumhydrid in Paraffinöl. Nach 30minütigem Rühren bei Zimmertemperatur tropfte man 0.5 ml (4.8 mMol) Isopropyliodid zu und hielt je zwei Stunden bei Zimmertemperatur und bei 70 °C. Der nach Entfernen der flüchtigen Anteile verbleibende Rückstand wurde zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wurde mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und erneut eingedampft. Das rohe Produkt wurde an Kieselgel (60 μ m) unter Verwendung von anfangs Dichlormethan, später Methanol/konz. Ammoniak (9/1 v/v) zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt 0.9 g (42 % der Theorie) einer farblosen, amorphen Substanz vom $R_f = 0.32$ (FM4).

 $IR(KBr): 1734, 1668 cm^{-1} (C=0)$

 $MS: M^+ = 493$

Entsprechend erhielt man aus $4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3-hydroxyphenyl)methyl]-4-oxobutansäuremethylester und Ethyliodid den <math>4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-[(3-ethoxyphenyl)-methyl]-4-oxobutansäuremethylester in einer Ausbeute von 67 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz vom <math>R_f=0.29$ (FM4).

 $IR(KBr): 1734, 1666 cm^{-1} (C=0)$

 $MS: M^+ = 479$

WO 98/11128 - 293 -

Beispiel A65

β , β -Bis-(ethoxycarbonyl)-4-(1,1-dimethylethyl)-benzenbutansäure

Hergestellt analog Beispiel A58b) aus β,β -Bis-(ethoxycarbonyl)-4-(1,1-dimethylethyl)-benzenbutansäurephenylmethylester durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Palladiumkohle in einer Ausbeute von 95 % der Theorie. Farbloses, hochviskoses Öl vom R_f = 0.16 (Fließmittel: Dichlormethan). IR(KBr): 1739 cm⁻¹ (C=O)

Beispiel A66

1-Methyl-4-[(1-piperazinyl)carbonyl]-piperazin-bis-(trifluoracetat)

a) 4-[[4-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-1-piperazinyl]carbonyl]1-methylpiperazin

Zu der Lösung von 1.1 g Triphosgen (3.7 mMol) in 20 ml Dichlormethan tropfte man bei Zimmertemperatur innerhalb von 30 Minuten das Gemisch aus 1.2 g (10 mMol) 1-Methylpiperazin, 0.38 ml (22 mMol) DIEA und 35 ml Dichlormethan und gab dann auf einmal die Lösung von 1.9 g (10 mMol) 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-piperazin und von 0.38 ml DIEA in 20 ml Dichlormethan zu. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde vom Unlöslichen abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Nach der Reinigung des Rohprodukts an Kieselgel (Amicon, 35 - 70 μ m) unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak (80/20/1 v/v/v) zum Eluieren erhielt man 700 mg (22 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom Fp. 130 °C. IR(KBr): 1691, 1641 cm⁻¹ (C=O)

b) <u>1-Methyl-4-[(1-piperazinyl)carbonyl]-piperazin-bis-(tri-fluoracetat)</u>

Hergestellt analog Beispiel Alb), jedoch unter Verzicht auf die Behandlung mit wässerigem Ammoniak, aus 4-[[4-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-1-methylpiperazin und

Trifluoressigsäure in einer Ausbeute von 99.6 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz vom $R_{\rm f}$ = 0.17 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 50/50/0.5).

 $IR(KBr): 1678 cm^{-1} (C=0)$

 $MS: M^+ = 212$

Beispiel A67

1-[4-[4-(Dimethylamino)butyl]phenyl]-piperazin-dihydrochlorid

a) N.N-Dimethyl-4-fluor-y-oxobenzenbutansäureamid

Zu der Lösung von 30.5 g (0.155 Mol) 4-Fluor- γ -oxobenzenbutansäure in 470 ml Tetrahydrofuran gab man unter Rühren und bei Zimmertemperatur 35.0 g (0.216 Mol) N,N'-Carbonyldiimidazol und hielt weitere 2.5 Stunden bei Raumtemperatur. Unter kräftiger äußerer Kühlung mit Eis-Ethanol-Gemisch wurden danach 13.7 g (0.304 Mol) Dimethylamin eingeleitet. Nach 12stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt, der Rückstand zwischen Dichlormethan und 10proz. wässeriger Zitronensäure-Lösung verteilt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und abermals im Vakuum eingedampft. Das rohe Produkt ergab nach säulenchromatographischer Reinigung (Fließmittel: Essigsäureethylester) an Kieselgel 30.22 g (87 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom $R_{\rm f}$ = 0.31 (Fließmittel: Essigsäureethylester/Eisessig 99.99/0.01).

IR(KBr): 1680, 1647 cm⁻¹ (C=O)

b) N,N-Dimethyl-y-oxo-4-[4-(phenylmethyl)-1-piperazinyl]-benzenbutansäureamid

Das Gemisch aus 33.48 g (0.15 Mol) N,N-Dimethyl-4-fluor-γoxobenzenbutansäureamid, 29.6 g (0.168 Mol) 1-(Phenylmethyl)piperazin und 6 ml DIEA wurde 6 Stunden unter Rückfluß
gekocht. Man gab nochmals 30 g (0.17 Mol) (Phenylmethyl)piperazin zu und erhitzte weitere 7 Stunden auf Rückflußtemperatur.
Die Mischung wurde in wenig Dichlormethan aufgenommen und unter
Verwendung von Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 99/1/0.5

- 295 -

PCT/EP97/04862

zum Eluieren säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Der aus den geeigneten Fraktionen erhaltene Rückstand wurde mit Diisopropylether verrührt, die entstandenen Kristalle anschließend aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt 42.22 g (74 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom $R_{\rm f}=0.69$ (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 95/5/0.5 v/v/v).

 $IR(KBr): 1662, 1643 cm^{-1} (C=0)$

c) <u>4-[4-[4-(Dimethylamino)-1-hydroxybutyl]phenyl]-1-(phenyl-methyl)piperazin</u>

Hergestellt analog Beispiel A51 aus N,N-Dimethyl- γ -oxo-4-[4-(phenylmethyl)-1-piperazinyl]-benzenbutansäureamid durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in einer Ausbeute von 61 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz vom R_f = 0.62 (Fließmittel: Essigsäureethylester/Methanol 1/1 v/v).

 $MS: M^+ = 367$

d) 1-[4-[4-(Dimethylamino)butyl]phenyl]-piperazin-dihydro-chlorid

Hergestellt analog Beispiel A20b) aus 4-[4-[4-(Dimethylamino)-1-hydroxybutyl]phenyl]-1-(phenylmethyl)piperazin durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Palladiumkohle und Salzsäure in quantitativer Ausbeute. Farblose, amorphe Substanz vom Rf = 0.37 (Fließmittel: Essigsäureethylester/Methanol 50/50/0.5 v/v/v).

B. Herstellung der Endverbindungen

Beispiel 1

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

$$R \xrightarrow{O} Z \xrightarrow{(r_n^R)^2} A \xrightarrow{NR^3R^4}$$

1-[N-[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (Lfd. Nr. 83)

Eine Mischung aus 2 g (3.44 mmol) 3.5-Dibrom- N^2 -[4-(1,3-Di-hydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosin, 0.59 g (3.6 mmol) 1-(4-Pyridinyl)-piperazin, 1.27 g (3.96 mmol) TBTU, 0.47 g (3.44 mmol) HOBt, 0.7 ml (3.96 mmol) DIEA und 100 ml Tetrahydrofuran wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde einmal mit gesättigter wäßriger Kochsalz-Lösung, zweimal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wiederum mit gesättigter wäßriger Kochsalz-Lösung ausgeschüttelt. Die organische Phase wurde getrocknet, im Vakuum eingeengt und das Rohprodukt anschließend säulenchromatographisch (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, Fließmittel: Essigester/Methanol = 9/1/(v/v/)) gereinigt. Man erhielt 550 mg (22 % der Theorie) eines amorphen Festproduktes.

IR (KBr): 1601, 1636, 1696 cm^{-1} (C=O)

 $R_{f}: 0.67 (FM2)$

ESI-MS: $(M+H)^+ = 726/728/730 (Br_2)$

Analog wurden hergestellt (jeweils n = 1):

Lfd.	RCO	Z	l R²	A	NR ³ R ⁴	An-	% Aus-	IVI 35	R _f	Fließmittel	iR [cm ⁻¹]
Nr.	N6		AS1	А3	C4	merkungen	88	ESI: (M+H)* = 928/30/32 (Br ₂)	0.8	FM1	(KBr): C=0 1629.8; 1708.8
193	N15	N-H	AS6	Α0	C7	DMF als LM	26	ESI: (M+H) ⁺ = 647/9 (Br)	0.9	EE/ MeOH/ AcOH 75/23/2 v/v/v	(KBr): C=0 1693.4; 1622.0
194	N66	N-H	AS1	Α0	C67		49	ESI: (M+H)* = 828/30/32 (Br ₂)	0.33	FM1	(KBr): C=0 1622/1664
202	N15	N-H	AS1	Α0	C36	DMF als Lösemittel; DIEA	9	ESI: (M+H)* = 733/5/7 (Br ₂)	0.49	FM1	(KBr): C=0 1695.3; 1622.0 NH 3417.7
203	N15	N-H	AS1	Α0	C29	DMF als Losemittel: DIEA	41	ESI: (M-H) = 718/20/ 22 (Br ₂)	0.58	EE/MeOH 9/1 v/v	(KBr): C=0 1695.3
204	N15	N-H	AS1	Α0	C30	DMF als Lösemittel; DIEA	27	ESI: (M+H)* = 691/3/5 (Br ₂)	0.1	FM1	(KBr): C=0 1695.3; 1624.0
205	N15	N-H	AS6	Α0	C8	DMF als Lösemittel; DIEA	23	ESI: (M+H)* = 653/5 (Br)	0.46	FM1	(KBr): C=0 1695.3; 1622.0
206	N15	N-H	AS1	Α0	C31	DMF als Lösemittel; DIEA	33	ESI: (M+H) ⁺ = 717/19/21 (Br ₂)	0.25	FM1	(KBr): C=0 1695.3; 1624.0
207	N15	N-H	AS1	ΑO	C32	DMF als Lösemittel; DIEA	55	ESI: (M-H) = 780/2/4 (Br ₂)	0.46	FM1	(KBr): C=0 1690; 1650
212	N15	N-H	AS1	Α7	C1	DMF als Lösemittel; DIEA	37	ESI: (M+H)* = 882/4/6 (Br ₂)	0.27	FM1	(KBr): C=0 1697.3; 1639.4 NH 3423.4
217	N15	N-H	AS6	АЗ	C1		51		0.9	FM1	(KBr): C=0 1693.4; 1641.3
222	N15	N-H	AS1	A0	C27	THF/DMF 1/1 als LM NEt ₃ als Base	10	ESI: (M+H) ⁺ = 774/6/8 (Br ₂)	0.35	FM1	(KBr): C=0 1695.3
286	N15	N-H	AS1	A0	C28	THF/DMF 1/1 als LM NEt ₃ als Base	9	ESI: (M+H) ⁺ = 706/8/10 (Br ₂)	0.4	FM1	(KBr): C≃O 1699.2
81	N15	N-H	AS4	AO	C4		64	ESI: (M+H)* = 724/6/8 (Br ₂); (M+Na)* = 746/48/50 (Br ₂)	0.75	FM1	(KBr): C=0 1618.2; 1703.0

Lfd. Nr.	RCO	z	R²	А	NR ³ R ⁴	An- merkungen	% Aus- beute	MS	R _f	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
82	N15	N-H	AS4	Α0	 C1		53	ESI: (M+H)* = 725/7/9 (Br ₂)	0.55	FM3	(KBr): C=O 1620.1; 1703.0
84	N66	N-H	AS21	Α0	C68		31	ESI: (M+H)* = 683	0.52	FM1	(KBr): C=O 1608/ 1628/ 1666
85	N15	N-H	AS4	Α0	C7		42	ESI: (M+H)* = 724/6/8 (Br ₂); (M+Na)* = 746/48/50 (Br ₂)	0.8	FM1	(KBr): C=O 1618.2; 1697.3; -NH -NH ₂ 3379.1
90	N15	N-H	AS1	Α0	l C8		40	ESI: (M+H)* = 731/3/5 (Br ₂)	0.78	FM2	(KBr): C=O 1624.0; 1697.3
	N2	N-H	AS2	А3	C1	DMF als Losemittel: DIEA	73	ESI: (M+H)* = 766	0.42	FM1	(KBr): C=O 1654.2; 1708.8
354	N15	N-H	AS1	Α0	I C4		21	ESI: (M+H)* =725/7/9 (Br ₂): (M+Na)* = 747/49/51 (Br ₂)	0.76	FM2	(KBr): C=O 1622.0; 1695.3; -OH, NH- 3417.7
98	N15	N-H	AS1	Α0	C9		60	ESI: (M+H) [*] = 580/2/4 (Br ₂); (M-H) [*] = 578/80/82 (Br ₂); (M+Na) [*] = 602/4/6 (Br ₂)		FM2	(KBr): C=O 1624.0; 1685.7, -OH, -NH- 3421.5
102	N15	N-H	AS1	Α0	C12		43	ESI: (M+H)' = 636/38/40 (Br ₂); (M+Na)' = 658/60/62 (Br ₂)		FM2	(KBr): C=O 1622.0; 1695.3;
99	N15	N-H	AS1	Α0	C10		54	ESI: (M+H)* = 663/5/7 (Br ₂)	0.61	FM2	(KBr): C=O 1622.9; 1700.9; -OH, NH- 3421.5
100	N15	N-H	AS1	Α0	C11		54	ESI: (M+H)* = 746/48/50 (Br ₂)	0.5	FM2	(KBr): C=O 1624.0; 1695.3; -NH-, -OH 3423.4;
101	N15	N-H	AS1	AO	C7		62	ESI: (M+H) [*] = 725/7/9 (Br ₂); (M+Na) [*] = 747/49/51 (Br ₂)	0.82	FM2	(KBr): C=O 1622.0; 1695.3; -OH, NH- 3253.7

Lfd. Nr.	RCO	Z	R ²	Α :	NR ³ R ⁴	An- merkungen	% Aus beute	MS	R _f	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
103	N15	N-H	AS1	AO	C13		37	ESI: (M+H) [†] = 679/81/83 (Br ₂)		FM2	(KBr): C=O 1625.9. 1693.4; 1666.4; -OH, NH- 3409.9
106	N15 ;	N-H	AS1	A0 :	C14		72	ESI: (M+H)* = 832/4/6 (Br ₂); (M+Na)* = .854/6/8 (Br ₂);	0.66	FM1	(KBr): C=O 1674.1; 1689.5
104	N15	N-H	AS6	Α0 :	C4		36	ESI: (M+H)* = 647/9 (Br); (M+Na)* = 669/71 (Br); (M-H)* 645/7 (Br)	0.71	FM1	(KBr): C=O 1695.3
105	N15	N-H	AS6	A0 :	C1		25	ESI: (M+H) [*] = 648/50 (Br)	0.25	FM3	(KBr): C=O 1695.3
	N2	N-H	AS1	A12	C1	DMF als Lösemittel; DIEA	72	ESI: (M+H) [*] = 1082/4/6 (Br ₂)	0.4	FM1	KBr : C=O 1641
199	N15 :	N-H	AS3	A0 :	C8 .	THF/DMF = 9/1 (v/v) als Lösemittel	86	ESI: $(M+H)^{+}$ = 643/5/7 (Br_2)	0.37	Essigester/ / Methanol/ / Petrolether =: 1/2/1 (v/v/v)	
200	N15 :	N-H	AS3	A0 '	C1		40	ESI: (M+H)* = 638/40/42 (Br ₂)	0.45	Essigester/ Methanol/ Petrolether = 1/2/1 (v/v/v)	KBr : C=O 1695; 1636
419	N66	N-H	AS21	A0	C38 :		28	ESI: (M+H)* = 682	0.1	FM1	(KBr): C=0 1628/ 1662
425	N66	N-H	AS1	A0 :	C36		42	ESI: (M+H)* = 747/49/51 : (Br ₂)	0.4	FM1	(KBr): C=0 1624/1657
426	N66 i	N-H	AS4	A0	C30		66	ESI: (M+H) ⁺ = 704/6/8 (Br ₂)	0.45	FM1	(KBr): C=0 1618/1663
427	N66	N-H	AS1	A0	C31		38	ESI: (M+H)* = 731/3/5 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=0 1630/1653
428	N66	N-H	AS4	AO	C36		40	ESI:(M+H)* = 746/48/50 (Br ₂)	0.6	FM1	(KBr): C=0 1618/1662
429	N66	N-H	AS1	A0	C30		47	ESI: (M+H)* = 705/7/9 (Br ₂)	0.15	FM1	(KBr): C=0 1635/1653
435	N66 :	N-H	AS4	A0 ;	C31		20	ESI: (M+H)* = 730/2/4 (Br ₂)	0.55	FM1	(KBr): C=0 1608/1631

Lfd. Nr.	RCO	Z	R²	А	NR ³ R ⁴	An- merkungen	% Aus-	MS	R _f	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
436	N66	N-H	AS1	AO	C11		15	ESI:(M+H)* = 760/2/4 (Br ₂)	0.1	FM1	(KBr): C=0 1624/1653
437	N66	N-H	AS4	Α0	C11		25	ESI: (M+H)* = 759/61/63 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=0 1622/1661
438	N66	N-H	AS4	Α0	C54		13	ESI: (M+H)* = 744/6/8 (Br ₂)	0.7	FM1	(KBr): C=0 1620/1660
439	N66	N-H	AS1	Α0	C54		31	ESI: (M+H)* = 745/7/9 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=0 1626/1661
439	N66	N-H	AS1	Α0	C54		31	ESI: (M+H)* = 745/7/9 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=0 1626/1661
443	N122	N-H	AS1	Α0	C11		44	ESI: (M+H)* = 790/2/4 (Br ₂)	0.1	FM1	(KBr): C=0 1624/1680
444	N 12 2	N-H	AS1	A0	C8		62	ESI: (M+H) ^r = 775/7/9 (Br ₂)	0.18	FM1	(KBr): C=0 1624/1678
445	N122	N-H	AS1	Α0	C1		60	ESI: (M+H)* = 770/2/4 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=0 1630/1680
446	N122	N-H	AS1	Α0	C20		59	ESI: (M+H)* = 789/91/93 (Br ₂)	0.15	FM1	(KBr): C=0 1622/1680
447	N122	N-H	AS4	Α0	 C1		54	ESI: (M+H) [*] = 769/71/73 (Br ₂)	0.6	FM1	(KBr): C=0 1622/1682
448	N122	N-H	AS4	A0	C20		68	ESI: (M+H) ⁺ = 788/90/92 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=0 1620/1682
449	N122	N-H	AS4	Α0	C8		59	ESI: (M+H)* = 774/6/8 (Br ₂)	0.58	FM1	(KBr): C≃0 1620/1682
450	N66	N-CH₃	AS1	Α0	C4		36	ESI: (M+H)* = 753/5/7 (Br ₂)	0.39	FM1	(KBr): C=0 1653
451	N66	CH₂	AS1	A0	C1		20	ESI: (M+H)* = 739/41/43 (Br ₂)	0.3	FM1	(KBr): C=0 1638
452	N71	CH₂	AS1	Α0	C1		16	ESI: (M+H)* = 751/53/55 (Br ₂)	0.4	FM1	(KBr): C=0 1638/1680
453	N66	CH₂	AS1	Α0	C11		17	ESI: (M+H)* = 758/60/62 (Br ₂)	0.13	FM1	(KBr): C=0 1636
454	N66	CH ₂	AS1	Α0	C20		33	ESI: (M+H) [†] = 757/59/61 (Br ₂)	0.23	FM1	(KBr): C=0 1632
455	N71	CH₂	AS1	A0	C8		35	E1: M* = 755/7/9 (Br ₂)	0.42	FM1	(KBr): C=0 1624/1684

Lfd. Nr.	RCO	Z	R ²	А	NR³R⁴	An- merkungen	% Aus	мѕ	R _f	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
457	N71	CH₂	AS1	A0	C4		49	ESI: (M+H)* = 750/2/4 (Br ₂)	0 77	FM1	(KBr): C=0 1626/1682
458	N71	CH₂	AS1	A0	C37		25	ESI: (M+H) [*] = 769/71/73 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=0 1638/1682
459	N66	CH₂	AS1	A0	C37		50	El: M* = 757/59/61 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=0 1636
460	N66	N-H	AS1	A0	C55		72	ESI: (M+H)* = 759/61/63 (Br ₂)	0.27	EE/ MeOH/ NH₄OH = 8/1.5/0.1 v/v/v	(KBr): C=0 1626/1661
461	N66	N-H	AS1	Α0	C56		77	ESI: (M+H)* = 731/3/5 (Br ₂)	0.77	FM1	(KBr): C=0 1626/1661
462	N66	N-H	AS17	Α0	C8		51	ESI: (M+H) [*] = 759/61/63 (Br ₂)	0.44	FM1	(KBr): C=0 1628/1663
463	N66	N-H	AS18	A0	C1		59	ESI: (M+H) ⁻ = 704	0.7	FM1	(KBr): C=0 1661
464	N66	N-H	AS18	A0	C8		51	ESI: (M+H)* = 709	0.76	FM1	(KBr): C=0 1628/1663
465	N66	N-H	AS18	Α0	C37		73	ESI: (M+H) ⁺ = 723	0.7	FM1	(KBr): C=0 1628/1663
4 69	N 6 6	N-H	AS19	Α0	C8		34	ESI: (M+H)* = 651/53 (Br)	0.34	FM1	(KBr): C=0 1626/1664
471	N66	N-H	AS20	Α0	C8		41	ESI: (M+H)* = 649	0.68	FM1	(KBr): C=0 1624/1684
472	N66	N-H	AS5	Α0	C8	,	26	ESI: (M+H)* = 729/31/33 (Br ₂)	0.73	FM1	(KBr): C=0 1626/1664
475	N66	N-H	AS18	A0	C20		58	ESI: (M+H) ⁺ = 723	0.22	FM1	(KBr): C=0 1628/1664
476	N66	N-H	AS18	A0	C11		44	ESI: (M+H)* = 724	0.27	MeOH	(KBr): C=0 1630/1662
478	N66	N-H	AS19	AO	C37		62	ESI: (M+H)' = 665/7 (Br)	8.0	FM1	(KBr): C=0 1626/1662
479	N66	N-H	AS19	AO	C20		55	ESI: (M+H) [†] = 665/7 (Br)	0.64	FM1	(KBr): C=0 1664
480	N66	N-H	AS19	AO	C4		55	CCL (MILLI)*	0.77	FM1	(KBr): C=0 1628/1662
506	N66	N-H	AS21	Α0	C20		46	ECT: (84.11)*	0.75	FM1	(KBr): C=0 1626/1664
507	N66	N-H	AS22	AO	C8		65	ESI: (M+H)* = 607/9 (CI)	0.78	FM1	(KBr): C=0 1624/1664
508	N66	CH₂	AS21	AO	C20		15	ECU (MALLIN')	0.15	MeOH	(KBr): C=0 1639/1670
246	N15	CH₂	AS1	A0	C8		19	ESI: (M+H)* = 730/2/4 (Br ₂)	0.35	EE/ MeOH/ NH₄OH 9/1/0.5 ∨/∨/∨	(KBr): C=0 1635/1707

Lfd. Nr.	RCO	z	R ²	Α	NR ³ R ⁴	An- merkungen	% Aus- beute	INIS	R,	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
285	N15	CH2	AS1	ΑO	C4		42	ESI: (M+H) ⁺ = 724/6/8 (Br ₂)	0.45	EE/ MeOH/ NH ₄ OH 9/1/0.5 v/v/v	(KBr): C=0 1684/1711
289	N66	CH2	AS1	AO	C8		40	ESI: (M+H)* = 744/6/8 (Br ₂)	0.38	EE/ MeOH/ NH₄OH 9/1/0.5 v/v/v	(KBr): C=0 1635/1668
290	N66	CH2	AS1	AO	C4		30	ESI: (M+H)* = 738/40/42 (Br ₂)	0.45	EE/ MeOH/ NH₄OH 9/1/0.5 v/v/v	(KBr): C=0 1634/1664
511	N66	N-H	AS23	Α0	C8	DMF	80	ESI: (M+H) [†] = 603	0,57	FM1	(KBr): C=0 1664/1626
512	N66	N-H	AS23	Α0	C11	DMF	60	ESI: (M+H) [*] = 618	0,30	FM1	(KBr): C=0 1645
513	N66	N-H	AS23	Α0	C1	DMF	54	ESI: (M+H) [*] = 598	0,50	FM1	(KBr): C=0 1662/1712
514	N66	N-H	AS23	A0	C38	DMF	65	ESI: (M+H)* = 644	0,20	FM1	(KBr): C=0 1664 / 1626 / 1712
515	N66	N-H	AS23	Α0	C40	DMF	7	ESI: (M+H) [*] = 632	0,40	FM1	(KBr): C=0 1630/1662
527	N66	N-H	AS25	Α0	C8		49	ESI: (M+H)* = 594	0,48	FM1	(KBr): C=0 1647
528	N66	N-H	AS25	Α0	C1		29	ESI: (M+H) ⁺ = 589	0,48	FM1	(KBr): C=0 1646
529	N66	CH ₂	AS2	Α0	C8		27	ESI: (M+H)* = 622	0,50	FM1	(KBr): C=0 1635 / 1668 / 1716
530	N66	CH ₂	AS2	: A0	C20		5	EI: M* = 635	0,49	FM1	(KBr): C=0 1637 / 1668 / 1714
531	N66	CH ₂	AS23	A0	C8		30	EI: M* = 601	0,50	FM1	
	N66	CH ₂	AS23				95		Į		
538	N139				C20		49	EI: M* = 636	0,30	FM1	(KBr): C=0 1635/1674
539	N139	CH ₂	AS2	Α0	C53		52	EI: M* = 637	0.30	FM1	(KBr): C=0 1637/1674
540	N139	CH ₂	AS2	Α0	C8		60		0,37	FM1	(KBr): C=0 1635/1674
541	N66	CH ₂	AS27	AO	C53		32	EI: M* = 630	0,65	FM1	(KBr): C=0 1639/1670
542	N66	CH ₂	AS27	Α0	C8		32	EI: M ⁺ = 615	0,80	FM1	(KBr): C=0 1639/1670
543	N66	CH ₂	AS27	A0	C20		21	EI: M* = 629	0,59	FM1	(KBr): C=0 1639/1672
544	N66	CH ₂	AS28	A0	C20		35	EI: M* = 643	0,50	FM1	(KBr): C=0 1641/1670
545	N66	CH ₂	AS28	A0	C53		54	EI: M* = 644	0,50	FM1	(KBr): C=0 1639/1670
546	N66	CH ₂	AS28	:A0	C8		53	EI: M ⁺ = 629	0,60	FM1	(KBr): C=0 1639/1672

Lfd. Nr.	RCC): Z	R ²	Α	NR ³ R ⁴	An- merkungen	% Aus- beute	· IVIS	R _f	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
547	N66	CH ₂	AS29	Α0	C8		14	EI: M* = 599	0.53	FM1	(KBr): C=0 1630
548	N66	CH ₂	AS29	Α0	C53		12	EI: M ⁺ = 614	0.48	FM1	
549	N66	CH ₂	AS29	A0	C20		15	EI: M* = 613	0.48	FM1	(KBr): C=0 1637/1668
550	N66	CH ₂	AS30	A01	C53		4		0,48	FM1	
574	N66	CH ₂	AS16	Α0	C20		55	EI: M* = 653/5/7 (CI ₂)	0.80	80/20/1	(KBr): C=0 1635/1670
575	N66	I CH ₂	AS16:	A0	C53		54	EI: M ⁺ = 654/6/8 (CI ₂)	0,20	EE / MeOH / NH₄OH 70/30/3	(KBr): C=0 1635/1668
578	N66	CH ₂	AS5	A0	C53		32	EI: M' = 742/4/6 (Br ₂)	0.30	FM5	(KBr): C=0 1637/1670
579	N66	CH ₂	AS5	A0	C20		37	EI: M' = 741/3/5 (Br ₂)	0,50	FM5	(KBr): C=0 1635/1670
589	N66	CH ₂	AS32 :	A0	C53		49	EI: M* = 756/58/60 (Br ₂)	0,33	FM5	(KBr): C=0 1639/1670
590	N66	CH ₂	AS32	A0	C20		36	E1: M* = 755/7/9 (Br ₂)	0,47	FM5	(KBr): C=0 1658/1672
591 :	N66	CH ₂ i	AS33;	Α0	C20		43	EI: M* = 689		EE / MeOH / NH₄OH 50/50/0.5	(KBr): C=0 1637/1670
592 ;	N66	CH ₂ .	AS33;	Α0	C53		52	EI: M = 690		EE / MeOH / NH₄OH 70/30/5	(KBr): C=0 1633/1668
593	N66	CH ₂	AS16	A0	C29		11	EI: M ⁺ = 628/30/32 (CI ₂)	0,65	EE/MeOH 9/1	(KBr): C=0 1606 / 1637 / 1668 / 1728
594	N66	CH ₂ 1	AS16 i	AO	C73		48	EI: M ⁺ = 628/30/32 (CI ₂)	0,50	EE/MeOH 9/1	(KBr): C=0 1637/ 1668 / 1736
595	N66	CH ₂	AS16	A0	C74		10	EI: M ⁺ = 597/99/601 (CI ₂)	0,30	EE / MeOH / NH₄OH 50/50/0.5	
597	N66	CH ₂	AS31 .	AO	C53		25	EI: M* = 639	0,30	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH₄OH 90/10/1	(KBr): C=0 1635/1668
598	N66	CH ₂	AS31	AO	C20	:	31	EI: M ⁺ = 638	0.10	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH₄OH 90/10/0.3	(KBr): C=0 1635/1668

Lfd. Nr.	RCO	Z	R ²	Α	NR ³ R ⁴	An- merkungen	% Aus- beute	· IVIS	R,	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
600	N73	CH₂	AS31	Α0	C20		10	ESI: (M+H)* = 551	0.15	CH₂CI₂ / MeOH / NH₄OH 90/10/1	(KBr): C=0 1628
602	N66	CH₂	AS17	Α0	C53		56	EI: M* = 772/4/6 (Br ₂)	0.25	EE / MeOH / NH₄OH 50/50/0.5	(KBr): C=0 1637/1668
603	N66	CH₂	AS16	Α0	C33		93	EI: $M^* = 600/02/04$ (Br ₂)	0.75	EE / MeOH / AcOH 70/30/1	(KBr): C=0 1635/1716
604	N66	CH ₂	AS17	Α0	C20		47	EI: M* = 771/3/5 (Br ₂)	0.20	EE / MeOH / NH₄OH 50/50/0.5	(KBr): C=0 1635/1668
605	N66	CH ₂	AS34	Α0	C53		70	 EI: M* = 672 	0.25	EE / MeOH / NH₄OH 60/40/0.5	(KBr): C=0 1633/1666
606	N66	CH₂	AS34	A0	C20		45	EI: M = 671	0.15	EE / MeOH / NH ₄ OH 50/50/0.5	(KBr): C=0 1635/1668
607	N66	N-H	AS21	A0	C40		27	ESI: (M+H)* = 670	0.65	FM1	(KBr): C=0 1608 / 1628 / 1664
608	N66	N-H	AS21	Α0	C11		34	ESI: (M+H)* = 656	0.50	FM1	(KBr): C=0 1606 / 1628 / 1664
609	N66	N-H	AS21	Α0	C8		30	ESI: (M+H)* = 641	0.80	FM1	(KBr): C=0 1626/1664
610	N66	N-H	AS21	Α0	C1		55	ESI: (M+H)* = 636	0.80	FM1	(KBr): C=0 1635/1662
611	N66	N-H	AS21	Α0	C4		80	ESI: (M+H)* = 635	0.70	FM1	(KBr): C=0 1606 / 1628 / 1664
612	N66	CH ₂	AS4	Α0	C8		43	EI: M* = 742/4/6 (Br ₂)	0.85	FM1	(KBr): C=0 1668 / 1631 / 1606
613	N66	N-H	AS22	Α0	C20		62	ESI: (M+H)* = 621/23(CI)	0.73	FM1	(KBr): C=0 1626/1664
614	N66	N-H	AS22	Α0	C37		55	ESI: (M+H)* = 621/23 (CI)	0.68	FM1	(KBr): C=0 1626/1664
615	N66	N-H	AS22	Α0	C56		77	ESI: (M+H)* = 593	0.76	FM1	(KBr): C=0 1628/1664

Lfd. RCC	DIZ R ²	A NR ³ R ⁴	An- merkungen	% Aus- beute	IVI	R _f	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
616 N66	FECH ₂ I AS36	A0: C8		32	ESI: (M+H)* = 585	0.76	FM1	(KBr): C=0 1637/1668
617 N66	i∔CH _{2∜} AS21	A0: C37		15	EI: M* = 653	0,15	MeOH	(KBr): C=0 1639/1670
618 N66	CH ₂ AS21	A0 C38		24	EI: M ⁺ = 680	0,10	МеОН	(KBr): C=0 1639/1670
628 : N66	CH ₂ AS21	A0 C8		31	. EI: M ⁺ = 639	0.25	MeOH	(KBr): C=0 1639/1670
629 N66	CH ₂ AS21	A0' C11		43	EI: M ⁺ = 654	0,10	MeOH	(KBr): C=0 1641/1668
630 : N66	CH ₂ AS21	A0 C1		74	EI: M ⁺ = 634	0,10	MeOH	(KBr): C=0 1641/1668
631 N66	CH ₂ AS21	A0 C28		63	El: M ⁺ = 614	0,30	МеОН	(KBr): C=0 1666
634 ₁ N66	CH ₂ AS38	A0: C8		35	ESI: (M+H)* = 622	0,25	MeOH	(KBr): C=0 1635/1668
635 N66	CH ₂ AS48	A0 C8		40	EI: M ⁺ = 639	0,68	FM1	(KBr): C=0 1643/1670
636 N66	i N-H i AS49	A0 C20		25	ESI: (M+H)* = 632	0,40	EE / MeOH / NH₄OH 9/1/0.5	(KBr): C=0 1664
637 N66	CH ₂ : AS4	A0 C20		11	ESI: (M+H) ⁺ = 757/59/61 (Br ₂)	0,60	FM1	(KBr): C=0 1635/1668
638 : N66	CH ₂ AS48	A0 C20	:	11	ESI: (M+H)* = 654	0,66	FM1	(KBr): C=0 1641/1668
639 i N66	CH ₂ AS18	A0: C20	:	4 .	El: M ⁺ = 721	0,10	MeOH	(KBr): C=0 1637/1670
640 : N66	:CH₂: AS39:	A0 C20		38	El: M [*] = 645	108,0	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH₄OH 8/2/0.3	(KBr): C=0 1635/1670
641 N66	CH₂≀AS38	A0 C20		49	EI: M* = 635	08,0	CH ₂ CI ₂ / MeOH / NH₄OH 8/2/0.3	(KBr): C=0 1635/1668
642 N66	CH ₂ AS39	A0: C8	!	45	EI: M ⁺ = 631	.E 0,10	EE / MeOH / NH₄OH 9/1/0.3	(KBr): C=0 1635/1670
N66	CH ₂ AS21	A0: C69		70	EI: M ⁺ = 739	:		(KBr): C=0 1684
644 N109	CH ₂ AS21	A0 C20		46	ESI: (M+H) ⁺ = 659	0,10	MeOH	(KBr): C=0 1643
645 N66	CH ₂ AS19	A0: C20	!	21	El: M ⁺ = 763/5 (Br)	0,53	FM1	(KBr): C=0 1669/1634
646 N66	CH₂⊹AS19	A0 C8		45	E1: N4* -	0,60	FM1	(KBr): C=0 1637/1668
653 :N113	CH ₂ AS21	A0 C20		55	EI: M' = 666	0,60	FM1	(KBr): C=0 1630/1701

Lfd. Nr.	RCO	Z	R ²	А	NR ³ R ⁴	An- merkungen	% Aus- beute	M	R _f	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
654	N134	CH ₂	AS21	Α0-	C20		22	EI: M' = 690	0,60	FM1	(KBr): C=0 1714
655	N66	CH ₂	AS46	A0:	C20		43	EI: M ⁺ = 636	0.50	FM1	(KBr): C=0 1630/1664
656	N66	CH ₂	AS46	Α0	C8		71	El: M ⁺ = 622	0,60	FM1	(KBr): C=0 1635
657	N66	CH ₂	AS47	A0	C20		63	EI: M* = 639	0,50	: FM1	(KBr): C=0 1635 / 1668 / 1716
658	N66	CH ₂	AS50	Α0.	C20		70	ESI: (M+H)* = 741/3/5 (Br ₂)		EE / MeOH / NH₄OH 50/50/0.5	(KBr): C=0 1635/1668
659	N66	CH ₂	AS50	A0:	C53		60	ESI: (M+H)* = 743/5/7 (Br ₂)	0,20	EE / MeOH / NH₄OH 50/50/0.5	(KBr): C=0 1635/1668
660	N66	CH ₂	AS46	A0:	C53		41	EI: M ⁺ = 637	0,65	FM1	(KBr): C=0 1630
661	N66	CH ₂	AS7	A0.	C8		75	EI: M' = 615	0,70	FM1	(KBr): C=0 1626/1660
662	N66	CH ₂	AS7	A0:	C53		41	EI: M* = 630	0,55	FM1	(KBr): C=0 1628/1662
663	N66	CH ₂	AS7	A0	C20		78	EI: M* = 629	0,60	FM1	(KBr): C=0 1628/1662
664	N66	CH ₂	AS52	A0	C8		66	EI: M ⁺ = 629	0,75	FM1	(KBr): C=0 1635
665	N66	CH ₂	AS52	A01	C53		37	EI: M ⁺ = 644	0,70	FM1	(KBr): C=0 1633/1664
666	N66	CH ₂	AS52	A0	C20		61	EI: M ⁺ = 643	08,0	F-6717	(KBr): C=0 1635/1664
6 67	N66	CH ₂	AS2	Α0	C53		47	EI: M* = 636	0,60		(KBr): C=0 1630/1664
	N66	CH ₂	AS2	A01	C69		78		0,75	FM1	
669			AS32	I	:		44	EI: M' = 834/6/8 (Br ₂)	0,20	EE / MeOH / NH₄OH 50/50/0.5	(KBr): C=0 1641/1670
670	N66	CH ₂	AS51	Α0	C20	Vorstufen - Sonderfälle	47	El: M ⁺ =641		50/50/0.5	(KBr): C=0 1635/1664
671	N66	CH ₂	AS51	AO	C53		45	EI: M ⁺ =642	0,15	EE / MeOH / NH₄OH 50/50/0.5	(KBr): C=0 1637/1670
672	N66	CH ₂	AS16	Α0	C76		55	EI: M* = 689/91/93 (Cl ₂)	0,66	FM1	(KBr): C=0 1635

Beispiel 2

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

1-[N²-[4-Amino-N-[[4-(2-chlorphenyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)piperazin-bis-(trifluoracetat)(Lfd. Nr. 61)

Die Mischung aus 0.56 g (1.0 mmol) 4-Amino- N^2 -[[4-(2-chlorphnyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-3.5-dibrom-D-phenylalanin, 0.41 q (1.05 mmol) $1-[N^6-(1.1-Dimethylethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4$ pyridinyl)piperazin, 0.35 g (1.10 mmol) TBTU, 0.14 g (1.0 mmol) HOBt, 0.2 ml (1.10 mmol) DIEA und 100 ml Dimethylformamid wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt und zwischen Methylenchlorid und gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wurde anschließend je einmal mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit Wasser ausgeschüttelt, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, Fließmittel: Essigester/ Methanol = 8/2 (v/v/)) gereinigt, in 30 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 3 ml Trifluoressigsäure 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Ether verrieben und der anfallende amorphe Feststoff (0.43 g, 37 % der Theorie) abgesaugt.

IR (KBr): 1643, 1678 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0.6 (FM1)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 832/834/836/838$ (Br_2,Cl)

Analog wurden hergestellt (jeweils n = 1):

Lfd. Nr.	RCO	R²	А	NR³R⁴	% Ausbeute	MS	R _f	Fließ- mittel	IR [cm ⁻¹]
48	N6	AS1	Α1	С3	79	ESI:M+H= 946/48/50 (Br ₂)	0.3	FM1	(KBr): C=0 1652.9; 1674.1
213	N15	AS6	A1	C8	14.7	ESI: M+H=781/3 (Br)	0.45	FM2	(KBr): C=O 1691.5; 1629.8
49	N8	AS4	A1	C1	57. 14	ESI: M+H= 757/59/61 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr):C=O 1643.3; 1676.0
58	N15	AS4	Α1	C4	21	ESI: M+H= 852/4/6 (Br ₂)	0.57	FM1	(KBr): C=O 1635.5; 1695.3
59	N15	AS4	Α1	C1	45.6	ESI: M+H= 853/5/7 (Br ₂)	0.44	FM1	(KBr): C=O 1635.5; 1695.3
60	N23	AS4	A1	C4	19.2	ESI: M+H= 831/3/5/7 (Br ₂ ,CI)	0.65	FM1	(KBr): C=O 1633.6
61	N23	AS4	Α1	C1	36.6	ESI:M+H= 832/4/6/8 (Br ₂ ,CI)	0.6	FM1	(KBr): C=O 1643.3; 1678.0

Beispiel 3

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

 $\begin{aligned} &1-[N^2-[3,5-Dibrom-N-[\{[(2-methoxyphenyl)methyl]amino]carbonyl]-D,L-tyrosyl]-N^6-(phenylmethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin \\ &Eine Tetrahydrofuran-Lösung (50 ml) von 1.0 g (1.34 mmol) \\ &1-[N^2-(3,5-Dibrom-D-tyrosyl)-N^6-(phenylmethoxycarbonyl)-L- \end{aligned}$

1-[N²-(3,5-Dibrom-D-tyrosyl)-N²-(phenylmethoxycarbonyl)-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin wurde über einen Zeitraum von 40 Minuten zu einer auf -10 °C gekühlten und gerührten Suspension von 0.33 g (2.01 mmol) CDT in 50 ml Tetrahydrofuran tropfenweise zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit 0.22 ml (1.675 mmol) 2-Methoxybenzenmethanamin versetzt. Anschließend wurde das Gemisch 2 Stunden unter Rückfluß gekocht und über Nacht bei Raum-

- 309 -

temperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit Ether verrieben und der anfallende Feststoff (1.1 g; 90% der Theorie) abgenutscht und getrocknet.

IR (KBr): 1641, 1717 cm^{-1} (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 908/910/912 (Br_2)$

 $(M+H+Na)^{++} = 466.7 (Br_2)$

Lfd.	RCO	R²	n	Х	Α	NR ³ R ⁴	An- merkungen	% Aus- beute	MS	R,	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
Nr. 195	N15	AS1	1	0	А3	C8	merkungen	21	ESI: (M+H)' = 959/61/63 (Br ₂)	0.8	FM7	(KBr): C=O 1699.2: 1635.5	
196	N51	AS1	1	0	А3	C8		26;1	ESI: (M+H)* = 929/31/33 (Br ₂)	0.85	FM7	(KBr): C=O 1710; CN 2219.8	
201	N101	AS4	1	0	Α0	C8	DIEA	34	ES1: (M+H)* = 746/8/50 (Br ₂)	0.58	FM1	(KBr): C=O 1693.4; 1618.2	
215	N15	AS1	1	0	A 0	C34	NEt _a als Base	92	ESI: (M-H)' = 778/80/ 82 (Br ₂)	0.36	FM1	(KBr): C=O 1695.3	
216	N15	AS1	1	0	Α0	C35	NEt _s als Base	69	ESI: (M H) = 779/B1/ 82 (Br ₂)	0.3	FM1	(KBr): C=O 1701.1	
221	N15	AS4	1	0	Α7	C1	NEts als Base	39	ESI: (M+H)* = 881/3/5 (Br ₂)	0.38	FM1	(KBr): C≃O 1697.3; 1637.5	
288	N85	AS1	1	0	ΑO	C8	THF/DMF als LM NEt; als Base	30	ESI: (M+H)' = 749/51/53 (Br ₂)	0.3	MeOH	(KBr): C=O 1683.8; 1624.0; OH 3429.2	
293	И66	AS1	1	0	A 9	C1	DIEA	11	ESI: (M+H) = 910/2/4 (Br ₂)	0.4	FM1	(KBr): C=O 1645.2	
295	N66	AS1	1	0	Α7	C1	NEt _a als Base	70	ESI: (M+H)* = 896/8/ 900 (Br ₂)	0.45	FM1	(KBr): C=O 1716.5, 1647.1	
303	N 8 6	AS4	1	0	AO	C8	DIEA	20	ESI: (M+H)* = 747/9/ 51 (Br ₂)	0.7	FM 2	(KBr): C=O 1618 2	
304	N87	AS4	1	0	AO	C8	THF als Lösemittel; NEt ₃ als Base	30	ESI: (M+H)* = 802/4/6 (Br ₂)	0.75	FM1	(KBr): C=O 1720.4; 1668.3; 1620.1; NH,NH2 3431.2; 3379.1	
305	N88	AS4	1	0	AO	C8	DIEA	45	ESI: (M+H)* = 782/4/6 (Br ₂)	0.6	FM1	(KBr): C=C 1616; SO2 1323.1; 1151.4	
308	N90	AS4	1	0	AO	C8	DIEA	27	ESI: (M+H)* = 750/2/4 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=C 1637.5	
80	N15	AS1	1	c	АЗ	C1		62	ESI: (M+H)* = 954/6/8 (Br ₂)	0.8	FM2	(KBr): C=C 1697.3; 1639.4	
	NB	AS1	1	C) A3	C1		66	ESI: (M+H)* = 858/60/62 (Br ₂)	0.22	Essigester/M ethanol = 6/4 (v/v)	(KBr): C=C 1641.3	
	N9	AS1	1		A3	C1		59	ESI: (M+H) = 888/90/92 (Br ₂)	0.22	Essigester/M ethanol = 6/4 (v/v)		

Lfd. Nr.	RCO	R ²	in	: X	Aı	NR ³ R ⁴	An- merkungen	% Aus- beute	MS	R,	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
	N2	! AS1	! 1	0	A41	C1	:	40	ESI: (M+H)* = 922/4/6 (Br ₂) (M+Na)* = 944/6/8 (Br ₂)	0.45	FM1	(KBr): C=O 1641.3; 1710.8; OH,NH 3396.4	
	N4	AS1		0	A41	C1	l	73	ESI: (M+H) ⁺ = 952/4/6 (Br ₂)	0.13	FM1	(KBr): C=O 1641.3; 1714.6	
62	N15	AS1	: :1	0	A3	C5	säulen- chromato- graphische Reinigung: Kieselgel/ FM4	65	ESI: (M+H) ⁺ = 1003/5/7 (Br ₂); (M+Na)+ = 1025/7/9(Br ₂)	0.27	FM1	(KBR):C=O 1685.7; 1635.5; OH, NH: 3419.6	:
	N15	AS1	; 1	0	АЗ	C6	säulen- chromato- graphische Reinigung: Kieselgel/ FM4	86	ESI: (M+H)* = 983/5/7 (Br ₂)	0.45	FM1	(KBr): C=O 1695.3; 1633.6	
73 :	N15	AS5	1 1	0	А3:	C1	säulen- chromato- graphische Reinigung: Kieselgel/ FM4; Diastereo- mere	64	ESI: (M+H)* = 938/40/42 (Br ₂)	0.75	FM1	(KBr): C=01699.2; 1641.3	
78 !	N45	AS5	1	0	A3:	C1 -	saulen- chromato- graphische Reinigung: Kieselgei/ FM4; Diastereo- mere	44	ESI: (M+H)* = 952/4/6 (Br ₂)	0.73	FM1	(KBr): C=0 1712.7, 1637.5; -NH- 3300.0	
110	N15 :	AS4	1	0	A0 !	C5	säulen- chromato- graphische Reinigung: Kieselgel/ FM4	82	ESI: (M+H)* = 725/7/9 (Br ₂)	0.79	FM1	(KBr): C=O : 1620.1; 1514.0	
111 i	N15	AS4	1	0	AO	C15	säulen- chromato- graphische Reinigung: Kieselgel/ FM4	58	ESI: M ⁺ = 726/28/30 (Br ₂)!	0.77	FM1	(KBr): C=0 1697.3; 1620.1	
114	N45	AS4	1	0	AO	C5	säulen- chromato- graphische Reinigung: Kieselgel/ FM4	75	ESI: (M+H) [*] = 739/41/43 (Br ₂)	0.78	F M 1	(KBr): C=O 1710.8; 1620.1	
112	N15	AS1	1	0	AO	C5	säulen- chromato- graphische Reinigung: Kieselgel/ FM4	45	ESI: (M+H) ⁺ = 726/28/30 (Br ₂)	0.33	FM1	(KBr): C=0 1695.3; 1624.0	

Lfd. Nr. i	RCO	R²	¹ n	Х	Α.	NR ³ R ⁴	An- merkungen	% Aus- beute	MS	Rr	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
115		AS1	1	0	AOI	C5	saulen- chromato- graphische Reinigung: Kieselgel/ FM4	28	ESI: (M+H)* = 740/2/4 (Br ₂)	0.35	FM1	(KBr): C=O 1710.8: 1622	
113	N15	AS4		0	AOi	C16	säulen- chromato- graphische Reinigung: Kieselgel/ FM4	56	ESI: (M+H) [†] = 726/8/30 (Br ₂)	0.68	FM1	(KBr): C=O 1699.2; 1618.2	: . 173-176
119	N45	AS4	1	0	AOi	C16	säulen- chromato- graphische Reinigung: Kieselgel/ FM4	81	ESI: (M+H) ⁺ = 762/4/6 (Br ₂)	0.69	FM1	(KBr): C=O 1710.8; 1618.2	148- 1 52
120	N15	AS1	· 1	: : O	A0	C15	säulen- chromato- graphische Reinigung: Kieseigel/ FM4	27	ESI: (M+H)* = 749/51/53 (Br ₂)	0.31	FM1	(KBr): C=O 1695.3	: 173-175
128	: N15	AS4	11	0	AOI	С3	saulen- chromato- graphische Reinigung: Kieseigel/ FM4	61	ESI: (M+Na) [*] = 764/6/8 (Br ₂)	0.72	FM1	(KBr): C=O 1699.2; 1618.2	174-177
130	N15	AS4	1 1	0	A0:	C6	säulen- chromato- graphische Reinigung: Kieselgel/ FM4	60	ESI: (M+H)* = 754/6/8 (Br ₂)	0.7	FM1	(KBr): C=O 1703; 1620.1	150-154
129	N15	! AS1		- - - -	A0	C16	säulen- chromato- graphische Reinigung: Kiesetgel/ FM4	18	ESI. (M-H) = 725/7/9 (Br ₂)	0.27	FM1	(KBr): C=O 1693.4: 1627.8	173-176
131	! N45	AS4	4 ! 1	- C) A0	C6	säulen- chromato- graphische Reinigung: Kieseigel/ FM4	69	ESI: (M+H)* = 768/70/72 (Br ₂		FM1	(KBr): C=O 1712.7; 1620.1	159-162
132		AS	4	1 0) A0	. C3	saulen- chromato- graphische Reinigung: Kieselgel/ FM4	27	ESI: (M+Na) [†] 778/80/2 (Br ₂	= 0.72) 0.72	FM1	(KBr): C=O 1712.7; 1618.2	142-146
133	3 L N15	5 AS	1	1 (D A0	 C6	säulen- chromato- graphische Reinigung: Kieselgel/ FM4	24	ESI: (M+H)* = 755/7/9 (Br ₂)		FM1	(KBr): C=O 1697.3; 1624.0	161-16
134	4 N15	5 I AS	4 !		D AC	01 C18	saulen- chromato-	l ny	ESI: (M+H)* 756/8/60 (Br ₂		9 FM1	(KBr): C=O 1699.2; 1618.2	171-17

Lfd. Nr.	RCO	R ²	, L	n i X	A	·NR³R⁴	An- merkungen	% Aus- beute	MS	R _f	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
135	N15	AS1	! 1	0	Α0	C18	säulen- chromato- graphische Reinigung: Kieselgel/ FM4	17	ESI: (M+H)* = . 757/9/61 (Br ₂)	0.25	FM1	(KBr): C=O 1691.5; 1625.9	74-77
	N29	AS1	i 1	: 0	АЗ	C1		61	ESI: (M+H)* = 903/5/7 (Br ₂)	0.62	FM7	(KBr): C=O 1641.3	
	N36	AS1	1	0	АЗ	C1		33	ESI: (M+H)* = 915/7/9 (Br ₂)	0.49	FM7	(KBr): C=O 1641.3	
44	N34	AS1	1	0	АЗ	C1 :		35	ESI: (M+H) [†] = 936/38/40/42 (Br ₃)	0.3	FM1	(KBr): C=O 1641.3	
378	N15	AS1	0	0	АЗ	C1		30	ESI: (M+H)* = 940/2/4 (Br ₂)	0.13	FM1	(KBr): C=O 1701.1; 1641.3	
	N48	AS1	!1	0	ΕА	C1		52	•	0.58	FM7	(KBr): C=O 1641.3	
	N77	AS1	1	0	А3	C4		32	ESI: (M+H)* = 955/7/9 (Br ₂)			(KBr): C=O 1645; 1713	
294	N66 I	AS4	1	0	A7	C1 :	NEt ₃ als Base	31	ESI: (M+H) [*] = 895/7/9 (Br ₂)	0.3	FM1	(KBr): C=O 16 53 ; 1772.5; 1716.5	
323	N104	AS1	1	. 0	AO	C4	DIEA	18	ESI: (M+H)* = 799/801/803 (Br ₂)	0.4	FM1	(KBr): C=0 1624	
324	N105	AS1	11	0	AO	C4	DIEA	24	ESI: (M+H)* = 773/5/7/9 (Br ₂ /CI)	0.38	FM1	(KBr): C=0 1624/1667	
325	N106	AS1	1	0	ΑO	C4	DIEA	22	ESI: (M+H)* = 725/7/9(Br ₂)	0.35	FM1	(KBr): C=0 1626/1662.5	
326 ;	N71	AS1	1	. 0	AOI	C1	DIEA	20	ESI: $(M+H)^+ = 752/4/6 (Br_2)$	0.16	FM1	(KBr): C=0 1 1624/1680	
327 !	N71	AS4	1	0	AO	C4	DIEA	24	ESI: (M+H) [*] = 750/2/4 (Br ₂)	0.48	FM1	(KBr): C=0 : 1618/1682 .	
328	N107	AS1	: 1 :	0	AO	C4 !	DIEA	17	ESI: (M+H)* = 769/71/73 (Br ₂);	1	FM1	(KBr): C=0 1651	
329	N108I	AS4	11	0	A 0	C4	DIEA	16	ESI: (M+H)* = 781/83/85(Br ₂)	0.31	FM1	(KBr): C=0 1620/ 1674 ;	
330	N108	AS4	11	0	AO	C1	DIEA/ DMF	15	ESI: (M+H)* = 781/83/85(Br ₂)	0.45	FM1	(KBr): C=0 1620/ 1678	
331	N108	AS4	1	0	ΑO	C20	DIEA/ DMF	15	ESI: (M+H)* = 800/802/804 (Br ₂)		FM1	(KBr): C=0 1616/1680	
332	N109	AS1	1 1	0	ΑO	C4	DIEA/ DMF	39	ESI: (M+H)* = 745/7/9 (Br ₂)		FM1	(KBr): C=0 , 1665	
333	N110	AS1	! 1	0	AO	C4	DIEA/ DMF	52	ESI: (M+H)* = : 745/7/9 (Br ₂)		FM1	(KBr): C=0 1636	
334	N111	AS14	1 1	0	AO	C1	DIEA/ DMF	18	ESI: (M+H)* = 649	0.5	FM1	(KBr): C=0 1626/1688	
335	N109I	AS4	11	0	AO	C4	DIEA/ DMF	46	ESI: (M+H)* = : 744/6/8 (Br ₂)		FM1	(KBr): C=0 ! 1618	
336	N110	AS1	: 1	0	AO	СВ	DIEA/ DMF	25	ESI: (M+H)* = ; 751/3/5 (Br ₂)	0.22	FM1	(KBr): C=0 1645	
337	N109	AS1	1	0	A0.	СВ	DIEA/ DMF	32	ESI: (M+H)+ = : 751/3/5 (Br ₂) :	0.21	FM1	(KBr): C=0 1645	

- 314 -	-	314	4 -
---------	---	-----	-----

Lfd. Nr.	RCO	R²	n X	Α	NR ³ R ⁴	An- merkungen	% Aus- beute	MS	R,	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
338	N109	AS4	1 H2	A0	С8	DIEA/ DMF	38	ESI (M+H)* = 736/8/40 (Br ₂)	0.44	FM1	(KBr): C=0 1653	
339	N1 10	AS4	1 H2	AOI	C8	DIEA/ DMF	39	ESI: (M+H) ⁺ = 736/8/40 (Br ₂)	0.44	FM1	(KBr): C=0 1653	
340	N66	AS1	1 0	Α0	C20	DIEA/ DMF	33	ESI: (M+H)* = 759/61/63 (Br ₂)	0.12	FM1	(KBr): C=0 1618/1657	
341	N71	AS1	1 0	A0	C20	DIEA/ DMF	31	ESI: (M+H) ⁺ = 771/3/5 (Br ₂)		FM1	(KBr): C=0 1620/1680	
342	N112	AS4	1 0	AO	C20	DIEA/ DMF	27	ESI: (M+H) ⁺ = 776/8/80 (Br ₂)	0.47	FM1	(KBr): C=0 1618/1682	:
343	N1121	AS1	1 0	AO I	C20	DIEA/ DMF	26	ESI: (M+H) [*] = 777/9/81 (Br ₂)	0.11	FM1	(KBr): C=0 1624/1678	
344	N71	AS1	1 0	A0 i	C37	DIEA/ DMF	52	ESI: (M+H) [*] = 771/3/5(Br ₂)	0.65	FM1	(KBr): C=0 1622/1680	
345 :	N66	AS1	1 0	A0:	C37	DIEA/ DMF	50	ESI: (M+H) ⁺ = 759/61/63 (Br ₂)	0.7	FM1	(KBr): C=0 1626/1659	
346	N71 :	AS4	1 0	A 0	C37	DIEA/ DMF	37	ESI: (M+H) ⁺ = 770/72/74 (Br ₂)	0.75	FM1	(KBr): C=0 1620/1682	
347	N6	AS4	1 0	AOI	C37	DIEA/ DMF	45	ESI: (M+H)* = 758/60/62 (Br ₂);	0.8	FM1	(KBr): C=0 1620/1663	
348	N113	AS4	:1 0	A 0 !	C20	DIEA/ DMF	24	ESI: (M+H)* = 771/3/5(BR2)	0.8	FM1	(KBr): C=0 1616/1701	
349	N113 	AS4	:1 0	AO	C8	DIEA/ DMF	40	ESI: (M+H) ⁺ = 757/59/61 (Br ₂)!		FM1	(KBr): C=0 1616/1699	į
350	N111	AS4	:1 0	A0	C20		33	ESI: (M+H) ⁺ = : 838/40/42 (Br ₂)!	0.63	FM1	(KBr): C=0 1620/1688	
351	N1111	AS4	1 0	A01	C8	, 	39	ESI: (M+H)* = : 824/6/8 (Br ₂) ·	0.64	FM1	(KBr): C=0 1620/1688	
352	N111	AS1	1 0	A0	C8		36	ESI: (M+H)* = 825/7/9 (Br ₂)	0.37	FM1	(KBr): C=0 1644/1688	
353 :	N1121	AS1	.1 0	AO	C8		24	ESI: (M+H)+ = 763/5/7 (Br ₂)	0.28	FM1	(KBr): C=0 1624/1684	
355	N113	AS4	,1 O	A0	C11	DIEA/ DMF	6	ESI: (M+H) ⁺ = 772/4/6 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=0 1620/1697	
356	N66	AS4	1 0	A0	C38	DIEA/ DMF	31	ESI: (M+H)* = ; 785/7/9 (Br ₂)	0.23	FM1	(KBr): C=0 1624/1664	
357	N1 12	AS4	1 0	AO	C11	DIEA/ DMF	5	ESI: (M+H) [*] = 777/79/81 (Br ₂)	0.37	FM1		1
358	N111	AS1	1 0	Α0	C11	DIEA/ DMF	13	ESI: (M+H)* = 840/42/44 (Br ₂)		FM1	(KBr): C=0 1624/1686	
359	N111	AS4	1 0	AO	C11	DIEA/ DMF	24		0.39	FM1	(KBr): C=0 1622/1686	
360	N109	AS4	1:0	A0	C8	DIEA/ DMF	25	ESI: (M+H) ⁺ = 750/52/54 (Br ₂)	0.7	FM1	(KBr): C=0 1618/1657	:
361	N110	AS4	1 0	A01	C11	DIEA/ DMF	35	ESI: (M+H)* = 750/52/54 (Br ₂)		FM1	(KBr): C=0 1622/1649	

ERSATZBLATT (REGEL 26)

Lfd. RCO! R2 'n X	A NR3F	4, An- merkungen	% Aus-	MS R	Fileßmittel	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
362 N110 AS4 1 O	A0: C8	DIEA/ DMF	24	ESI: (M+H)* = : 0.5 750/52/54 (Br ₂);	FM1	(KBr): C=0 1649	
363 N111 AS4 1 O	A0: C37	DIEA/ DMF	25	0.53	FM1	(KBr): C=0 1622/1688	
364 N111 AS1 1 O	A0 C37	DIEA/ DMF	24	ESI: (M+H)* = 0.3 839/41/43 (Br ₂) ₁	FM1	(KBr): C=0 1624/1686	
366 N66 AS4 1 O	A01 C39	:	67	ESI: (M+H)* = 772/4/6 (Br ₂) : 0.53	FM1	(KBr); C=0 1618/1665	l
367 N71 AS4 1 O	A01 C39	DIEA/ DMF	12	ESI: (M+H)* = 0.52 784/6/8 (Br ₂)	FM1	(KBr): C=0 1618/1684	
368 N111 AS4 1 O	A01 C39	DIEA/ DMF	37	ESI: (M+H) ⁺ = 0.8	FM1	(KBr): C=0 1618/1686	
369 N114 AS4 11 O	A01 C8		15	ESI: (M+H)* = 0.58 824/6/8 (Br ₂)	FM1	(KBr): C=0 1618/1686	
370 N66 AS4 1 O	A01 C40	DIEA/ DMF	35	ESI: (M+H)* = : 0.44 773/5/7 (Br ₂)	FM1	(KBr): C=0 1622/1660	
371 N1111 AS4 11 O	A0 C40	DIEA/ DMF	58	ESI: (M+H)+ = 0.44 853/5/7 (Br ₂)	FM1	(KBr): C=0 1622/1687	
373 N115 AS4 1 O	A0! C8	DIEA/ DMF	43	ESI: (M+H) ⁺ = 0.7 822/4/6/8 (Br ₃)	FM1	(KBr): C=0 1620/1670	
374 N116 AS4 1 O	A01 C20	ļ	27	ESI: (M+H) ⁺ = 0.53 784/6/8 (Br)	FM1	(KBr): C=0 1618/1680	
375 N117 AS4 11 O	A01 C20		23	ESI: (M+H) ⁺ = 0.52 815/7/9 (Br)	FM1	(KBr): C=0 1620/1687	
376 N118 AS4 11 O	A0 C20	I	30	0.56	FM1	(KBr): C=0 1620/1684	
377 N119 AS4 11 O	A0; C20	· 1	74	ESI: (M+H)* = 848/50/52/54 \ 0.61 (Br ₃)	FM1	(KBr): C=0 1616/1685	
418 IN1111 AS4 I1 O	A01 C38	DIEA/ DMF	23	ESI: (M+H) [†] = 0.27 865/7/9 (Br)	FM1	(KBr): C=0 1622/1687	
490 N113 AS1 11 O	A0: C20	DIEA/ DMF	37	ESI: (M+H) ⁺ = 0.1	FM1	(KBr): C=0 1622/1699	
491 N113 AS1 1 O	A0 C8	DIEA/ DMF	94	ESI: (M+H)* = 0.37 758/60/62 (Br ₂)	FM1	(KBr): C=0 1624/1691	
492 N113 AS1 1 O	A0 C11	DIEA DMF	42	ESI: (M+H) ⁺ = 0.1	FM1	(KBr): C=0 1678	
495 N133 AS4 I1 O	A0 C20		45	ESI: (M+H)* = 846/48/50 (Br ₂) 0.5	FM1	(KBr): C=0 1620/1682	
379 N71 AS1 1 O	A0 C3		39	ESI: (M+H) ⁺ = 769/71/73 (Br ₂):	FM4	(KBr): C=0 1680	
380 N71 AS4 1 O	A0 C3		40	ESI: (M+H)* = 768/70/72 (Br ₂)	FM4	(KBr): C=0 1618/1682	
381 N71 AS1 1 O	A0 C42		11	ESI: (M+H) ⁺ = 0.53 752/54/56 (Br ₂)	FM1	(KBr): C=0 1624/1682	
382 N66 AS1 1 O	A0 C42		18	ESI: (M+H)* = 740/42/44 (Br ₂) 0.16	FM4	(KBr): C=0 1630/1653	

Lfd. Nr.	RCO	R²	∫n⊢X	A NR ³ R ⁴	An- merkungen	% Aus- beute	MS	R _f	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
383	N66 I	AS4	11 0	A0 C42		47	ESI: (M+H) ⁺ = 739/41/43 (Br ₂);	0.25	FM4	(KBr): C=0 1626/1659	
384	I N93 I	AS1	1; O	A0! C1	i I	11	ESI: (M+H) ⁺ = 790/92/94 (Br ₂)	0.2	FM7	(KBr): C=0 1636/1705	
385	N71 ;	AS4	 1:0	A0: C42	:	37	ESI: (M+H) ⁺ = 751/53/55 (Br ₂);	0.3	FM4	(KBr): C=0 1620/1680	
386	N71 I	AS4	11 0	A0: C18		26	ESI. (M+H)* = 782/4/6 (Br ₂)	0.27	FM4	(KBr): C=0 1620/1682	
387	N66 i	AS4	110	ADI C5		62	ESI: (M+H)* = 739/41/43 (Br ₂).	0.38	FM4	(KBr): C=0 1626/1663	
388	N71 !	AS4	1:0	A0: C5		55	ESI: (M+H)* = 751/3/5 (Br ₂)	0.39	FM4	(KBr): C=0 1618/1684	
38 9 1	N66 i	AS1	11'0	A0. C43		59	ESI: $(M+H)^* = 796/98/800$ (Br_2)	0.32	CH₂CI₂/ MeOH/ NH₄OH 9/1/0.1	(KBr): C=0 1653	! '
390	N1351	AS4	1 0	A0 C18		5	ESI: (M+H) = 853/5/7 (Br ₂)	0.71	FM1	(KBr): C=0 1622/1653	
391	N1351	AS1	1 0	A0 C18		6	ESI. (M+H) ⁺ = 854/6/8 (Br ₂)	0.54	FM1	(KBr): C=0 1659	i
392	N120	AS1	1:0	A01 C4		12	ESI. (M+H) ⁺ = 763/5/7 (Br ₂)	0.41	CH₂CI₂/ MeOH/ NH₄OH 9/1/0.1	(KBr): C=0 1618/1639	:
393	N66 I	AS1	1 0	A01 C44		28	ESI: (M+H) ⁺ = . 763/5/7 (Br ₂)	0.5	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH₄OH 9/1/0.1	(KBr): C=0 1659	
394	N66 I	AS4	1 0	A0 C21		37	ESI (M+H)* = 740/42/44 (Br ₂)	0.35	EE/ MeOH/ AcOH 75/25/0.5	(KBr): C=0 1659	
396	N71	AS1	1 0	A0 - C21		49	ESI. (M+H)+ = 753/5/7 (Br ₂)	0.3	EE/ MeOH/ AcOH 75/25/0.5	(KBr): C=0 1622/1678	
397	N66	AS1	1 0	A0 C21		62	ESI: (M+H) ⁺ = 741/3/5 (Br ₂)	0.35	EE/ MeOH/ AcOH 75/25/0.5	(KBr): C=0 1649	
398	N121	AS4	1 0	AOI C8		80	ESI: (M+H) ⁺ = 743/5/7 (Br ₂)	0.55		(KBr): C=0 1618/1668	
399	N122	AS4	1 0	A0 C18		40	ESI: (M+H)+ = 800/2/4 (Br ₂)	0.62	FM1	(KBr): C=0 1622/1682	; ; ;
400	N1361	AS4	1 0	A0 C8		11	ESI: (M+H)+ = 741/3/5 (Br ₂)	0.65	FM1	(KBr): C=0 1622/1653	
401	N66	AS1	1 0	A0 C45		19	ESI: (M+H)* = 749/51/53 (Br ₂)		CH ₂ CI ₂ / MeOH/ NH₄OH 9/1/0.1	(KBr): C=0 1659	
l	N136	AS4	1 0	A0; C1		10	ESI: (M+H)* = 736/8/40 (Br ₂)	0.42	CH₂CI₂/ MeOH/ NH₄OH 9/1/0.1	(KBr): C=0 1649	

Lfd.	PCO	R ²	n 3	X A	NR ³ R ⁴	An- merkungen	% Aus-	мѕ	R,	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
	N121	AS4	11:0	O AO	C1		25	ESI: (M+H)* = 738/40/42 (Br ₂):	0.43	CH₂Cl₂/ MeOH/ NH₄OH 9/1/0.1	(KBr): C=0 1626/1676	
404	N66	AS4	11. C) A0	C46		58	ESI: (M+H)* = 766/8/70 (Br ₂)	0.29	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH₄OH 9/1/0.1	(KBr): C=0 1624/1663	
405 l	N66	AS1	1 C	OA 0	C47		40	ESI: (M-H) [*] = 1752/4/6 (Β _{Γ2})	0.3	EE/ MeOH 9/1	(KBr): C=0 1659	1
406	N136	AS1	!1 0	AO	C1		16	ESI: (M+H)* = 737/39/41 (Br ₂)	0.34	FM7	(KBr): C=0 1645	1
407	N121	AS1	! 1 C) AO	C1		15	ESI: (M+H)* = : 739/41/43 (Br ₂);	0.36	FM7	(KBr): C=0 1638	:
408	N71	AS4	1 C) A0	C48		47	ESI: (M+H)* = 792/4/6 (Br ₂)	0.17	CH ₂ CI ₂ / MeOH/ NH₄OH 9/1/0.1	(KBr): C=0 1620/1680	:
409	N66	AS4	: : :1 C) A0	C48		31	ESI: (M+H)* = 780/2/4 (Br ₂)	0.43	CH₂Cl₂/ MeOH/ NH₄OH 9/1/0.1	(KBr): C=0 1665/1736	
410	N66 i	AS1	1 O	A0:	C49		51	!	0.24	EE/ MeOH 9/1	(KBr); C=0 1661	
411 !	N71 :	AS4	1 0	Α0	C44		45	ESI: (M+Na) ⁺ = 796/98/800 (Br ₂)		EE/ MeOH 9/1	(KBr): C=0 1728	1
412 !	N66 !	AS1	11:0	AD	C50		58	ESI: (M+H) ⁺ = 756/58/60 (Br ₂)	0.47	EE/ MeOH 9/1	(KBr): C=0 1642/1661	
413	N66 ‡	AS1	1 0	AO	C51		16	ESI: (M+H)* = 788/90/92 (Br ₂)	0.47	EE/ MeOH/ NH ₄ OH 5/5/0.1	(KBr): C=0 1631	
414	N66	AS4	1:0	A0 ;	C52		34	ESI: (M+H) ⁺ = 1 747/49/51 (Br ₂)	0.54	FM1	(KBr): C=0 1622/1662	
415 i	N71	AS4	1 0	AO	C52		35	ESI: (M+H)* = .759/61/63 (Br ₂)	0.52	FM1	(KBr): C=0 1620/1682	
416	N66	AS4	1: 0	A0	C53		53	ESI: (M+H) ⁺ = 759/61/63 (Br ₂)	0.45	CH ₂ CI ₂ / MeOH/ NH₄OH 9/1/0.1	(KBr): C=0 1620/1664	
417	N71	AS4	1 0	A01	C53		39	ESI: (M+H) ⁺ = 771/3/5 (Br ₂)	0.43		(KBr): C=0 1620/1684	
496 i	N66 :	AS4	1 0	AOI	C64		57		0.5	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH₄OH 9/1/0.1	(KBr): C=0 1635	
497	N66	AS1	11 0	A0	C53		60	ESI: (M+H) ⁺ = 760/2/4 (Br ₂)	0.31	CH ₂ Cl ₂ / MeOH/ NH ₄ OH 50/50/0.5	(KBr): C=0 1676	
498 1	N66	AS4	11:0	A0 i	C65		60	ESI: (M+H) ⁺ = 760/2/4 (Br ₂)	0.39	FM1	(KBr): C=0 1676	

Lfd. Nr.	RCO	R ²	r	1 :	х	Α	NR ³ R ⁴	An- merkungen	% Aus- beute	1013	R,	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
		AS4							53	ESI: (M+H)* = 785/7/9 (Br ₂)	0.39	FM1	(KBr): C=0 1618/1684	
500	N66	i AS4	11	:	0	ΑΟ.	C51		71	ESI: (M+H)* = 787/89/91 (Br ₂)	0.15	CH ₂ CI ₂ / MeOH/ NH₄OH 9/1/0.1	(KBr): C=0 1628	
501 :	N71		1		0	ΑO	C53		71	ESI: (M+H) ⁺ = 772/4/6 (Br ₂)	0.25	CH₂Cl₂/ MeOH/ NH₄OH 50/50/0.5	(KBr): C=0 1676	
502	N66	AS1	: 1		0	A0	C65		42	ESI: (M+H)* = 774/6/8 (Br ₂)	0.15	FM1	(KBr): C=0 1626/1657	:
503	N71	: AS1	i 1		0	ΑO	C65		48	ESI: M+H) ⁺ = 786/88/90 (Br ₂)	0.12	FM1	(KBr): C=0 1620/1682	
504	N66	: AS4	: 1		0	A0	C66		67	ESI: (M+H)* = 787/89/91 (Br ₂)	0.65	CH₂Cl₂/ MeOH/ NH₄OH 50/50/0.5	(KBr): C≃0 1624	:
297	N71	AS4	. 1	. !	H2	A0	C8		9	ESI: (M+H)* = 742/4/6 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=0 1684	
298 i	N71	AS13	: 1		Н2	AO.	C8		6	ESI: (M+H)* = 664/6 (Br)	0.16	FM1	(KBr): C=0 1622/1682	
299	N66	AS4	1	1	H2	ΑΟ.	C8		21	ESI: $(M+H)^* = 730/2/4 (Br_2)$	0.25	FM1	(KBr); C=0 1666	
300 :	N66	AS13	, 1		H2	AO	C8		14	ESI: (M+H)+ = 652/4 (Br)	. 1	FM1	(KBr): C=0 1666	
301 .	N71	AS1	1		H2	Α0	C8		26	ESI: (M+H)* = 743/5/7 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=0 1682	!
420 !	N87	AS1	: 1	1	0	ΑO	C4		45	ESI: (M+H)* = 797/99/801 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=0 1624/ 1665/ 1719	1
422	N87	: AS1	† 1		0	AO	C8		35	ESI: (M+H)+ = 805/7/9 (Br ₂)	0.54	FM1	(KBr): C=0 1628/ 1668/ 1720	
431	N125	AS4	1	1 '	0	A0	C8		89	ESI: (M+H)* = 772/4/6 (Br ₂)	0.75	FM1	(KBr): C=0 1713/1773	<u>:</u>
432 :	N125	AS1	1	1	0	AO	C4		59	ESI: (M+H)* = 767/69/71 (Br ₂)	0.65	FM1	(KBr): C=0 1622/ 1711/ 1773	
433 !	N126	AS4	1.	1	0	ΑO	C4		33	ESI: (M+H)* = 780/2/4 (Br ₂)	0.65	FM1	(KBr): C=0 1709/1769	
434 !	N126	! AS1		1 :	0	Α0	C8		53	ESI: (M+H) ⁺ = 787/89/91(Br ₂)	0.53	FM1	(KBr): C=0 1626/1707	
4401	N127	: AS4	1	1 ;	0	AO	, C8	:	67	ESI: (M+H)* = 780/2/4 (Br ₂)	0.67	FM1	(KBr): C=0 1618	
441	N127	AS4		1	0	ΑO	C20	:	89	ESI: (M+H)+ = 794/6/8 (Br ₂)	0.24	EE/ MeOH/ NH₄OH 8/1.5/0.3	(KBr): C≃0 1618	
442 i	N127	': AS4	1	1	0	AO	C4	:	83	ESI: (M+H)* = 774/6/8 (Br ₂)		EE/ MeOH/ NH₄OH 8/1.5/0.3	(KBr): C=0 1616/1732	
456	N66	1AS16	5!	1	0	AO	C8	:	83	ESI: (M+H) ⁺ = 641/3/5 (Cl ₂)	:	8/1.5/0.1	(KBr): C=0 1624/1665	
466	N128	3! AS4	i	1	0	AO	C8	:	13	ESI: (M+H)* = 832/4/6 (Br ₂)	0.63	FM1	(KBr): C=0 1684	1

Lfd. Nr.	RCO	R ²	n	×	(NR ³ R	An- merkungen	% Aus	IVIS	R,	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
	N129	AS4	1	С	A); C8		16	ESI: (M+H) ⁺ = 806/08/10 (Br ₂)	0,63	· FM1	(KBr): C=0 1618/1682	
468	N129	AS1	1	С) : A(); C8		28	ESI: (M+H)* = 807/09/11 (Br ₂)	0,29	FM1	(KBr): C=0 1630/1680	
470	N128	AS1	1	С) AC): C8		81	ESI: (M+H) ⁺ = 835/7/9 (Br ₂)	0.63	FM1	(KBr): C=0 1684	
473	N130	AS1	1	0	IAC	C8		40	ESI. (M+H)* = 787/89/91 (Br ₂)	0,51	FM1	(KBr): C=0 1624/1678	
474	N130	AS4	1	0	AC	i C8		17	ESI: (M+H) [*] = 786/88/90 (Br ₂)	0,71	FM1	(KBr): C=0 1618/1684	
477	N66	AS16	1	0	: : A0	C1	:	33	ESI: (M+H)+ = 636/38/40(CI ₂)	0,53	EE/ MeOH/ NH₄OH 9/1/1 (v/v/v)	(KBr): C=0 1661	
481	N131	AS4	1	0	i A0	C37		30	ESI: (M+H) ⁺ = 838/40/42/44 (Br ₂ ; Cl ₂)	0,15	CH ₂ Cl ₂ / MeOH 7/3 (v/v)	(KBr): C=0 1618/1685	
482	N131	AS4	1	0	! A0	C20		24	ESI: (M+H)* = 838/40/42/44 (Br ₂ ; Cl ₂)	0,15	CH ₂ Cl ₂ / MeOH 7/3 (v/v)	(KBr): C=0 1618/1685	
483	N132	AS4	11	0	A0	: C20	!	62	ESI: (M+H)* = 804/6/8/10 (Br ₂ ; CI)	0,55	FM1	(KBr): C=0 1684	
484	N132	AS4	1	0	A0	; C37	:	. 85	ESI: (M+H)* = 804/6/8/10 (Br ₂ ; CI)	0.60	FM1	(KBr): C=0 1616/1686	
505 :	N134	AS4	1	0	AO	: C8	<u> </u>	81	ESI: (M+H)* = 781/3/5(Br2)	0,74	FM1	(KBr): C=0 1616/1714	
292	N66	AS1	1	Н2	2! A0	: C8		6	ESI: (M+H) ⁺ = 731/3/5(Br2)	0.25	FM1	(KBr): C=0 1607/1664	
245 1	N72	AS4	1	Н2	21 AO	C8		19	ESI: (M+H) [*] = 731/3/5 (Br ₂)	0.30:	FM1	(KBr): C=0 1668	
220 :	N15	AS1	1	Н2	2 A0	C8		6	ESI: (M+H)* = 717/19/21 (Br ₂)	0.30	FM1	(KBr): C=0 1697,3	
307 :	N87	AS4	1	0	A0	. C4		27	ESI: (M+H)* = 796/98/800 (Br ₂)	0,50	FM1	(KBr): C=0 1618/ 1670/ 1718	
178	N74	AS1	1	0	AO	I C4	; ; ;	33	ESI: (M+H)* = 679/B1/B3 (Br ₂)	0,60	EE/ MeOH/ AcOH 50/50/1 (v/v/v)	(KBr): C=0 1624	
395	N71	AS4	1	0	Α0	C21	:	22	ESI: (M+H) ⁺ = 752/4/6 (Br ₂)	0,25	EE/ MeOH/ AcOH 50/25/0.5 (v/v/v)		
509 i	N119	AS4	1	0	AO	C38	DMF	45	ESI: (M+H) ⁺ = 875/7/9/81 (Br ₃)	0.2	FM1	(KBr): C=0 1687/1618	
510	N118	AS4	1	0	AO	C38	DMF	34	ESI: (M+H) ⁺ = 827/29/31 (Br ₂)	0.4	FM1	(KBr): C=0 1682/1620	
519 i	N137	AS4	1	0	! ! AO !	C20	THF/DMF	62	ESI: (M+H) ⁺ = 786/88/90 (Br ₂)	0.1	FM1	(KBr): C=0 1618/1678	

Lfd. Nr.	RCO	R²	r	1:)	X ;	Α	NR ³ R ⁴	An- merkungen	% Aus-	MS	R _f	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
	N138	AS4) 	Α0	C20	THF/DMF	31	ESI: (M+H)* = 906/08/10 (Br ₂)	0.45	FM1	(KBr): C=0 1693	
	N66	AS4	1	. (ΟĪ	A0 l	C69	DMF	100		<u></u> .			
533	N139	AS1	 1 	; ; ;	וֹכ	Α0	C8		44	ES!: (M+H)* = 746/48/50 (Br ₂)	0.1	F M 5	(KBr): C=0 1628	
534	N139	AS4	1	: (וְכ	A0	C20		60	ESI: (M+H) [*] = 759/61/63 (Br ₂)	0.2	FM5	(KBr): C=0 1618/1672	
535	N139	AS1	1	: () -	Α0	C53		34	ESI: (M+H) ⁺ = 761/63/65 (Br ₂)	0.1	FM5	(KBr): C=0 1624/1670	
536	N140	AS4	1		וְכ	AO	C8		40	ESI: (M+H) ⁺ = 745/7/9 (Br ₂)	0.37	FM1	(KBr): C=0 1616/1676	
537	N140	AS1	1	(ا ا د	Α0	C8		33.4	ESi: (M+H)* = 746/48/50 (Br ₂)	0.3	FM1	(KBr): C=0 1614/1672	
551	N66	AS1	1) 	A0	C66		41	ESi: (M+H)* = 788/90/92 (Br ₂)	0.3	EE / MeOH / NH ₄ OH 50/50/0.5	(KBr): C=0 1628	
552	N66	AS4	1	. ; (DI IC	Α0	C78		83	ESI: (M+H)* = 787/89/91 (Br ₂)	0.6	CH ₂ CI ₂ / MeOH / NH₄OH 80/20/1	(KBr): C=0 1620	
553	N66	AS1		· (oi Ic	Α0	C78		30	ESI: (M+H)* = 788/90/92 (Br ₂)	0.5	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=0 1626	
554	N71	AS4		:	וֹכ	Α0	C78		67	ESI: (M+H) ⁺ = 799/801/803 (Br ₂)	0.5	CH₂CI₂/ MeOH / NH₄OH 80/20/1	(KBr): C=0 1622/1684	
555	N71	AS1		1 : 0	0	ΑO	C78		26	ESI: (M+H)* = 800/02/04 (Br ₂)	0.5	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=0 1624/1684	
556	N66	AS4		1 (0	Α0	C70		71	ESI: (M+H) ⁺ = 788/90/92 (Br ₂)	0.6	CH ₂ CI ₂ / MeOH / NH₄OH 50/50/0.5	(KBr): C=0 1653	
557	N71	AS4		1 1	0	Α0	C70		27	ESI: (M+H)* = 800/02/04 (Br ₂)	0.8	CH₂CI₂/ MeOH / NH₄OH 50/50/0.5		
558	N66	AS1		1	0	Α0	C64		61	ESI: (M+H) ⁺ = 790/92/94 (Br ₂)	0.3	CH ₂ CI ₂ / MeOH / NH₄OH 9 0/1 0/1	(KBr): C=0 1635	
559	N141	AS4		1	0	ΑO	C20		80	ESI: (M+H)* = 626/28/30 (Br ₂)	0.3	CH ₂ CI ₂ / MeOH / NH₄OH 90/10/1	(KBr): C=0 1618/1714	
560	N66	AS4	•	1	0	Α0	C71		59	ESI: (M+H) [†] = 837/39/41 (Br ₂)	0.3	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH₄OH 90/10/1	(KBr): C=0 1628/62	

Lfd.	RCO	R ²	İ	ı: X	A	NR ³ R ⁴	An-	% Aus-		Rr	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
Nr. 561 :	N71		1			: C71	merkungen	56	ESI: (M+H)' = 849/51/53 (Br ₂)	0.2	CH ₂ CI ₂ / MeOH / NH ₄ OH 90/10/1	(KBr): C=0 1618/1684	
562 .	N66	AS1	1	0	A0	. C70		15	ESI: (M+H)* = 789/91/93 (Br ₂)	0.6	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 50/50/0 5	(KBr): C=0 1676	
563	N71	AS1	1	0	Α0	C70		27	ESI: (M+H) [*] = 801/3/5 (Br ₂)	0.6	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH₄OH 70/30/1	(KBr): C=0 1678	
56 5 ı	N66	AS4	1	0	ΑO	: C72		51	ESI: (M+H)* = 787/89/91 (Br ₂)	0.2	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH₄OH 80/20/1	(KBr): C=0 1622/1658	
566	N71	AS4	11	01	Α0	. C72		65	ESI: (M+H)* = 799/801/803 (Br ₂)	0.2	CH ₂ CI ₂ / MeOH / NH₄OH 80/20/1	(KBr): C=0: 1620/1682:	
567 1	N136	AS4	11	01	Α0	C53		65	ESI: (M+H)* = 756/58/60 (Br ₂)	0.5	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH₄OH 80/20/1	(KBr): C=0 : 1641	
1:862	V136	AS4	1	O	Α0	C72		76	ESI: (M+H)* = 784/6/8 (Br ₂)	0.2	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH₄OH 80/20/1	(KBr): C=0 1637	
569 : 1	V136	AS1	: ! 1 !	0	Α0	C53		63	ESI: (M+H)* = 757/59/61 (Br ₂)	0.4	CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 80/20/1	(KBr): C=0 - 1643	
570:	N66	AS31	1	0;	Α0	C20		88	ESI: (M+H) = 640	0.6	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH₄OH 80/20/1	(KBr): C=0 1622/1664	
571 ·	N66	AS31	11	0	Α0	C53	1	82	ESI: (M+H) ⁺ = 641	0.8	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH₄OH 80/20/1	(KBr): C=0 1664	
572	N71	AS31	¦ 1	0	Α0	C20		100	ESI: (M+H) ⁺ = 652	0.4	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH ₄ OH 80/20/1	(KBr): C=0 1620/1684	
573 !	N71	AS31	11	0	A0 :	C53	:	48	ESI: (M+H) ⁺ = 653	0.4	CH₂Cl₂ / MeOH / NH₄OH 80/20/1	(KBr): C=0 1622/1684	
576 : 1	N6 6	AS11	1 1	į	Α0	C53		35	ESI: (M+H) ⁺ = 727	0.65	CH ₂ Cl ₂ / MeOH / NH₄OH 80/20/1	(KBr): C=0: 1664/1732:	
577 ·	N71	AS11:	1	0	A0 I	C53		73	ESI: (M+H) ⁺ = 739	0.18	EE / MeOH / · NH₄OH 50/50/0.5	(KBr): C=0 1684/1734	

ERSATZBLATT (REGEL 26)

Lfd.			Ī	Τ.	1		An-	% Aus-	<u> </u>	_		·	
Nr.	RCO	R ²	n	Х	Α	NR ³ R ⁴	merkungen	beute	MS	R₁	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
580	N66	AS11	1	0	Α0	C20		65	ESI: (M+H) [†] = 706	0.5	CH₂CI₂ / MeOH / NH₄OH 80/20/1	(KBr): C=0 1664/1732	
581	N71	AS11	1	0	ΑO	C20		38	ESE (M+H)* = 738	0.2	CH2Ci2/ MeOH / NH4OH 90/10/1	(KBr): C=0 1684/1734	
582	N143	AS4	1	0	A0	C20		61	ESI: (M+H)* = 758/60/62	0.5	CH2Cl2 / MeOH / NH4OH 90/10/1	(KBr): C≃0 1615	
583	N66	AS31	1	0	Α0	C72		50	ESI: (M+H)' = 669	0.35	FM1	(KBr): C=0 1664	
584	N71	AS31	1	0	Α0	C72		68	ESI: (M+H) ⁺ = 681	0.35	FM1	(KBr): C=0 1622/1684	
585	N144	AS4	1	0	Α0	C8		50	ESI: (M+H)* = 927/29/31/33 (Br4)	0.43	FM5	(KBr): C=0 1616/1684	
586	N144	AS4	1	0	ΑO	C53		85	ESI: (M+H) [*] = 942/4/6/8 (Br ₄)	0.67	FM1	(KBr): C=0 1680	
587	N66	AS11	1	0	ΑO	C72		37	ESI: (M+H)* = 755	0.35	FM1	(KBr): C=0 1622/1658/ 1732	
588	N71	AS11	1	0	Α0	C72		81	ESI: (M+H) [*] = 767	0.5	FM1	(KBr): C=0 1684/1732	
619	N71	AS19	1	0	ΑO	C8	- -	27.9		0.3	EE / MeOH / NH₄OH 9/1/0.3	(KBr): C=0 1622/1684	
620	N66	AS35	1	0	Α0	C8		36	ESI: (M-H) = 598	0.25	MeOH	(KBr): C=0 1628/1664	
621	N66	AS36	1	0	Α0	C8		32	ESI: (M-H) = 587	0.56	FM1	(KBr): C≃0 1626/1666	
622	N71	AS36	1	0	Α0	C8		32	ESI: (M-H) = 599	0.44	FM1	(KBr): C=0 1622/1684	
623	N109	AS36	1	0	Α0	C8		37	ESI: (M-H)' = 593	0.6	FM1	(KBr): C=0 1626/1649	
624	N118	AS36	1	0	ΑO	C8		55	ESI: (M-H) = 629	0.6	FM1	(KBr): C=0 1622/1684	
625	N111	AS36	1	0	Α0	C8		47	ESI: (M-H)` = 667	0.61	FM1	(KBr): C=0 1624/1687	
626	N111	AS19	1	0	Α0	C8		20	ESI: (M-H) ⁻ = 731/3(Br)	0.28	9/1/0.3	(KBr): C=0 1624/1687	
627	N109	AS19	1	0	AO	C8		16	ESI: (M-H) ⁻ = 657/9(Br)	0.28	9/1/0.3	(KBr): C=0 1653	
633	N118	AS19	1	0	AO	C8		20	ESI: (M+H)* = 693/5 (Br)	0.18	EE / MeOH / NH₄OH 9/1/0.3	(KBr): C=0 1622/1684	
	N66	AS1	1	0	ΑO	C69		100		0.3	FM4	(KBr): C=O 1668	

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[4-(1,3,3a,4,5,6,7,7a-octahydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (Lfd. Nr. 91)

Die Mischung von 0.35 g (2.1 mmol) CDT, 1.0 g (1.4 mmol) 4-(1,3,3a,4,5,6,7,7a-Octahydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)piperidin, 0.5 ml (2.8 mmol) DIEA und 100 ml Tetrahvdrofuran wurde 1 Stunde unter Eiskühlung und anschließend 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Unter Rühren wurden 0.46 g (1.75 mmol) 1-(4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl)-4-(4-pyridinyl)piperazin und 0.32 ml (1.8 mmol) DIEA zugegeben und 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde mit 100 ml Essigester verdünnt und die organische Phase zweimal mit wäßriger gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Phasen wurden anschließend einmal mit Essigester/ Tetrahydrofuran = 1/1 (v/v) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen einmal mit gesättigter wäßriger Kochsalz-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase und Entfernen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, Fließmittel: Essigester/Methanol = 9/1 (v/v)) gereinigt. Man erhielt 120 mg (12 % der Theorie) eines farblosen Schaumes.

IR (KBr): $1626. 1686 \text{ cm}^{-1}$ (C=O)

 $R_{f}: 0.62 \text{ (FM3)}$

ESI-MS: $(M+H)^+ = 731/733/735 (Br_2)$

 $(M+H+Na)^{++} = 377/378/379 (Br_2)$

Analog wurden hergestellt (jeweils n = 1):

Lfd. Nr.	RCO	R²	А	NR ³ R ⁴	n	An- merkungen	% Aus- beute	MS	R,	Fließ- mittel	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
	N16	AS1	А3	C1	1	Triethylamin als Base	31	ESI: (M+H) ⁺ = 974/6/8(Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=0 1641.3; 1695.3	
86	N53	AS4	Α0	C1	1	DMF als Lösemittel	23	ESI: (M+H) ⁺ = 739/41/43 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=0 1641.3; 1697.3	
87	N54	AS4	Α0	C1	1	DMF als Lösemittel	81	ESI: (M+H) ⁺ = 739/41/43 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=0 1620.1; 1697.3	
92	N57	AS4	Α0	C1	1	DMF als Lösemittel	60	ESI: (M+H) ⁺ = 712/4/6 (Br ₂)	0.6	FM1	(KBr); C=0 1597; 1635.5	
93	N47	AS4	Α0	C1	1		23	ESI: $(M+H)^{+} = 636/8/40 (Br_2)$	0.4	FM1	(KBr): C=0 1622: 1675	
94	N45	AS4	A0	C1	1		45	ESI: (M+H) [†] = 739/41/43 (Br ₂)	0.6	FM1	(KBr): C=0 1598.9; 1620.1	
95	N57	AS1	Α0	C1	1	DMF als Lösemittel	13	ESI: (M+H)* = 713/5/7(Br ₂)	0.2	FM 1	(KBr): C=0 1637.5	
96	N53	AS1	A0	C1	1	DMF als Lösemittel	15	ESI: (M+H) ⁺ = 740/2/4 (Br ₂)	0.2	FM 1	(KBr): C=0 1633.6; 1687.6	
97	N54	AS1	Α0	C1	1	DMF als Lösemittel	31	ESI: (M+H) ⁺ = 740/2/4 (Br ₂)	0.2	FM 1	(KBr): C=0 1635.5; 1695.3	
107	N59	AS4	Α0	C1	1		76	ESI: (M+H) ⁺ = 694/6/8 (Br ₂)	0.7	FM 1	(KBr): C=0 1597; 1635.5	
108	N45	AS1	Α0	C1	1		37	ESI: (M+H) ⁺ = 740/2/4 (Br ₂)	0.3	FM 1	(KBr): C=0 1633.6; 1708.8	
109	N59	AS1	Α0	C1	1		30	ESI: (M+H) ⁺ = 695/7/9 (Br ₂)	0.3	FM 1	(KBr): C=0 1647.4	
116	N60	AS4	Α0	C1	1	DMF als Lösemittel	80	ESI. (M+H)* = 753/5/7(Br ₂)	0.6	FM 1	(KBr): C=0 1623.7; 1676.1; 1712.7	
117	N60	AS1	Α0	C1	1	DMF als Lösemittel	50	ESI: (M+H)* = 754/6/8 (Br ₂)	0.4	FM 1	(KBr): C=0 1617; 1650; 1670; 1712.7	
118	N47	AS1	ΑO	C1	1		29	ESI: (M+H)* = 637/9/41 (Br ₂)	0.1	FM 1	(KBr): C=0 1639.4	
121	N61	AS1	AO	C1	1		12.4	ESI: (M+H)* = 727/9/31 (Br ₂)	0.2	FM 1	(KBr): C=0 1635.5; 1705	
122	N61	AS4	A0	C1	1		42	ESI: (M+H)* = 726/8/30 (Br ₂)	0.6	FM 1	(KBr): C=0 1620.1; 1706.9	
125	N15	AS7	AO	C1	1	NEt ₃ als Base	4.4	ESI: (M+H) ⁺ = 598	0.6	FM 1	(KBr): C=0 1708.8	
126	N15	AS7	Α0	C4	1	NEt ₃ als Base	57	ESI: (M+H)* = 597	0.6	FM 1	(KBr): C=0 1622; 1708.8	188.0

Lfd.	T	т	1	T	7	An-	% Aus-			Fließ-	T	T
Nr.	RCO	R ²	A	NR ³ R	1	merkungen	beute	MS	R,	mittel	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
127	N15	AS7	AO	С8	1	NEt₃ als Base	16	ESI: (M+H)* = 603	0.6	FM 1	(KBr): C=0 1622; 1697.3	168-170
137	N94	AS4	AO	C4	1		42	ESI: $(M+H)^* = 708/10/12 (Br_2)$	0.8	FM1	(KBr): C=0 1618	
138	N95	AS4	Α0	С8	1	NEt₃ als Base	29	ESI: (M+H)* = 743/5/7 (Br ₂)	0.8	FM1	(KBr): C=0 1713	
139	N61	AS1	АЗ	C1	1		41	ESI: (M+H) ⁺ = 955/7/9 (Br ₂)	0.4	FM1	(KBr): C=0 1640; 1709	
140	N60	AS1	АЗ	C1	1		66	ESI: (M+H)* = 982/4/6 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=0 1645; 1712	
143	N66	AS1	A0	C4	1	DMF als Lösemittel	69	ESI: (M+H) [*] = 739/41/43 (Br ₂)	0.4	FM1	(KBr): C=0 1624: 1659	
144	N96	AS1	Α0	C4	1		54	ESI: $(M+H)^{\dagger} = 725/7/9 (Br_2)$	0.54	FM1	(KBr): C=0 1616	
145	N61	AS1	Α0	C4	1		48	ESI: (M+H)* = 724/6/8 (Br ₂)	0.6	FM1	(KBr); C=0 1624; 1709	
146	N15	AS14	Α0	C1	1	DMF als Losemittel	53	ESI: (M+H) ⁺ = 555	0.15	FM1	(KBr): C=0 1636: 1701	
147	N61	AS4	Α0	C11	1		30	ESI: (M+H) [*] = 746/48/50 (Br ₂)	0.7	FM1	(KBr): C=0 1620; 1713	
148	N66	AS1	Α0	C8	1	THF/DMF als Lösemittel	58	ESI: (M+H) ⁺ = 745/7/9 (Br ₂)	0.68	FM1	(KBr): C=0 1628; 1663	, <u>, , , , , , , , , , , , , , , , , , </u>
149	N69	AS1	Α0	C4	1	THF/DMF als Lösemittel	61	ESI: (M+H) [†] = 739/41/43 (Br ₂)	0.68	FM1	(KBr): C=0 1624; 1675	
150	N97	AS1	Α0	C4	1	THF/DMSO als Lösemittel	32	ESI: (M+H) ⁺ = 783/85/87 (Br ₂)	0.4	FM1	(KBr): C=0 1709	
152	N71	AS1	Α0	C4	1		40	ESI: (M+H)* = 751/53/55 (Br ₂)	0.68	FM1	(KBr): C=0 1622; 1684	
153	N65	AS1	Α0	C4	1		51	ESI: (M+H)* = 751/53/55 (Br ₂)	0.68	FM1	(KBr): C=0 1626; 1678	
	N66	AS1	A3]	C1	1		37					
225	N66	AS1	Α0	C1	1	THF/DMF als Lösemittel	48	ESI: (M+H) ⁺ = 740/42/44 (Br ₂)	0.35	FM1	(KBr): C=0 1650; 1670	
226	N66	AS4	AO	C8	1	THF/DMF als Lösemittel	88	ESI: (M+H)* = 744/6/8 (Br ₂)	0.6	FM1	(KBr): C=0 1618; 1661	
227	N69	AS4	Α0	C8	1	THF/DMF als Lösemittel	72	ESI: (M+H)* = 744/6/8 (Br ₂)	0.6	FM1	(KBr): C=0 1618; 1680	
228	N69	AS1	AO	C8	1	THF/DMF als Lösemittel	69	ESI: (M+H) ⁺ = 745/7/9 (Br ₂)	0.45	FM1	(KBr): C=0 1628	
229	N70	AS1	AO	C4	1	THF/DMF als	39	ESI: (M+H) ⁺ = 727/29/31 (Br ₂)	0.3	FM1	(KBr): C=0 1730	

Lfd. Nr.	RCO	R²	Α	NR ³ R ⁴	n	An- merkungen	% Aus- beute	MS	R,	Fließ- mittel	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
230	N66	AS4	Α0	C20	1		49	ESI: (M+H)* = 758/60/62 (Br ₂)	0.55	FM1	(KBr): C=0 1614	
231	N99	AS4	Α0	C8	1	THF/DMF als Lösemittel	68	ESI: M+H) [*] = 758/60/62 (Br ₂)	0.6	FM1	(KBr): C=0 1624	
239	N71	AS1	Α0	C8	1	THF/DMF als Lösemittel	59	ESI: (M+H) ⁺ = 757/59/61 (Br₂)	0.45	FM1	(KBr): C≈0 1626; 1680	
240	N71	AS4	Α0	C11	1		35	ESI: (M+H)* = 771/3/5 (Br ₂)	0.68	FM1	(KBr): C=0 1615: 1684	
241	N71	AS4	A0	C8	1		88	ESI: (M+H)* = 756/58/60 (Br ₂)	0.68	FM1	(KBr): C=0 1620: 1682	
242	N71	AS4	Α0	C1	1		40	ESI: $(M+H)^{+} = 751/3/5 (Br_2)$	0.64	FM1	(KBr): C=0 1615: 1684	
243	N71	AS4	Α0	C20	1		38	ESI: (M+H)* = 770/2/4 (Br ₂)	0.65	FM1	(KBr): C=0 1618; 1684	
244	N71	AS1	Α0	C11	1		36	ESI: $(M+H)^{+} = 772/4/6 (Br_2)$	0.35	FM1	(KBr): C=0 1622: 1684	
	N5	AS1	А3	C1	1	NEt ₃ als B a se	24	ESI: (M+H)* = 890/2/4 (Br ₂)	0.06	FM1	(KBr): C=O 1641.3	
	N10	AS1	А3	C1	1	NEt₃ als Base	55	ESI: (M+H) ⁺ = 874/6/8 (Br ₂)	0.38	FM1	(KBr): C=O 1641.3	
	N12	AS1	А3	C1	1	NEt ₃ als Base	35480	ESI: (M+H)* = 902/4/6 (Br ₂)	0.43	FM1	(KBr): C=O 1639.4	
	N22	AS1	А3	C1	1	NEt₃ als Base	35.5		0.5	FM1		
	N23	AS1	А3	C1	1	NEt₃ als Base	31		0.5	FM1		
	N24	AS1	А3	C1	1	NEt₃ als Base	35607		05	FM1		
	N46	AS1	А3	C1	1	NEt ₃ als Base	36.2		0.5	FM1	(KBr): C=O 1641.3	
83	N15	AS1	Α0	C1	1		36.7	ESI: (M+H) [*] = 726/28/30 (Br ₂)	0.62	FM2	(KBr): C=O 1641.3; 1695.3	
84	N15	AS1	Α0	C4	1		36.3	ESI: (M+H)* = 725/7/9 (Br ₂); (M+Na)* = 747/49/51 (Br ₂)	0.69	FM2	(KBr): C=O 1624.0; 1699.2	
88	N55	AS4	Α0	C1	1		93.6	ESi: (M+H) ⁺ = 793/5/7/9 (Br ₂ ;Cl ₂)	0.75	FM3	(KBr): C=O 1641.3; 1708.8	
89	N56	AS4	Α0	C1	1		30	ESI: (M+H)* = 797/799/801 (Br ₂)	0.81	FM1	(KBr): C=O 1641.3; 1697.3; 1749.3	

Lfd. Nr.	RCO	R ²	А	NR3R4	n	An- merkungen	% Aus	I MS	Rr	Fließ- mittel	iR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
136	N15	AS9	Α0	C1	1		14.6	ESI: (M+H)* = 570	0,55	FM3	(KBr): C=O 1635.5; 1701.1	
91	N64	AS4	AO	C1	1		11.7	ESI: (M+H) ⁺ = 731/733/735	0.62	FM3	(KBr): C=O 1625.9; 1685.7	
	N16	AS1	А3	C5	1	saulen- chromato- graphische Reinigung: Kieselgel/ FM4	74	ESI: (M+H)* = 974/976/978 (Br ₂)	0.48	FM4	(KBr): C=O 1685.7; 1635.5	
155	N15	AS1	Α0	С3	1		34	ESI: (M+H) ⁺ = 743/745/747 (Br ₂)	0.45	FM1	(KBr): C=O 1626; 1695	165-9
156	N15	AS1	A0	C19	1		40	ESI: (M+H)* = 743/5/7 (Br ₂)	0.47	FM1	(KBr): C=O 1624; 1695	155-9
157	N15	AS4	A0	C19	1		54	ESI: (M+H) ^r = 742/4/6 (Br ₂)	0.79	FM1	(KBr): C=O 1616: 1697	151-4
158	N79	AS4	Α0	C1	1		15	ESI: (M+H) [*] = 727/729/731 (Br ₂)	0.63	FM1	(KBr): C=O 1616: 1695; 1732	132-5
159	N77	AS4	AO	C8	1		34	ESI: (M+H)" = 732/4/6 (Br ₂)	0.63	FM1	(KBr): C=O 1632	
160	N73	AS1	Α0	C4	1		12	ESI. (M-H) ⁻ = 649/651/653 (Br ₂)	0.14	FM1	(KBr): C=O 1626	
170	N15	AS4	Α0	C37	1		62	ESI: (M-H) = 725/7/9 (Br ₂)	0.45	FM1	(KBr): C=O 1620: 1701	165-70
171	N79	AS1	AO	C1	1		60	ESI: $(M+H)^{+} = 728/30/32 (Br_2)$	0.21	FM1	(KBr): C=O 1637.5	193-7
172	N79	AS1	AO	C8	1		27	ESI: (M+H)* = 733/5/7 (Br ₂)	0.32	FM1	(KBr): C=O 1622	163-9
185	N77	AS4	AO	C4	1		66	ESI: (M+H)* = 726/28/30 (Br ₂)	0.49	FM1	(KBr): C=O 1624	
186	N77	AS4	Α0	C1	1		76	ESI: (M+H)* = 727/29/31 (Br ₂)	0.63	FM1	(KBr): C=O 1635.5	
187	N77	AS1	ΑD	C4	1		67	ESI: $(M+H)^r = 727/29/31 (Br2)$	0.33	FM1	(KBr): C=O 1627.8	
188	N78	AS1	εА	C1	1		63	ESI: (M+H)* = 955/7/9 (Br ₂)	0.45	FM1	(KBr): C=O 1637.5; 1774.4; 1701	
189	N103	AS4	Α0	C8	1		50	ESI: (M+H)* = 713/5/7(Br ₂)	0.71	FM1	(KBr): C=O 1616.3	
192	N77	AS1	Α0	C1	1		47	ESI: (M+H)* = 728/30/32 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=O 1643.3	
247	N15	AS10	АЗ	C4	1		60	ESI: (M+H) ⁺ = 937/39/41 (Br ₂)	0.6	FM1	(KBr): C=O 1639.4; 1701	

_	- 4 <i>/</i> H	-

Lfd. Nr.	RCO	R²	Α	NR³R⁴	n	An- merkungen	% Aus-	MS	R,	Fließ- mittel	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
249	N15	AS4	Α0	C22	1:		52	ESI: (M+H) [*] = 744/6/8(Br ₂)	0.59	FM1	(KBr): C=O 1695.3	
161	N15	AS4	Α0	C21	1		32	ESI: (M+H)* = 726/28/30 (Br ₂)	0.61	FM1	(KBr): C=O 1622: 1701	163-7
162	N78	AS1	Α0	C4	1		15	ESI: (M+H) [*] = 726/28/30 (Br ₂)	0.48	FM1	(KBr): C=O 1624; 1772.5	
163	N73	AS1	Α0	C1	1		43	ESI: (M+H)* = 752/4/6 (Br ₂)	0.07	FM1	(KBr): C=0 1637.5	
164	N79	AS4	A0	C8	1		48	ESI: (M+H)* = 732/4/6 (Br ₂)	0.6	FM1	(KBr): C=0 1616.3	127-32
165	N15 I	AS1	Α0	C21	1		27	ESI: (M+H)* = 727/29/31 (Br ₂)	0.26	FM1	(KBr): C=0 1697.3	184-9
166	N76	AS1	Α0	C4	1		17	ESI. (M+H)* = 665/7/9 (Br ₂)	0.23	FM1	(KBr): C=0 1616: 1734	
167	N75	AS1	Α0	C4	1		20	ESI: (M+H)* = 665/7/9 (Br ₂)	0.18	FM1	(KBr): C=0 1624	
168	N73	AS1	А3	C4	1		39	ESI: (M+H)* = 879/81/83 (Br ₂)	0.15	FM1	(KBr): C=O 1631 7	
169	N15	AS1	Α0	C37	1		17	ESI: (M+H) ⁺ = 726/28/30 (Br ₂)	0.31	FM1	(KBr): C=0 1627.8; 1697.3	156-61
173	N15	AS10	Α0	C4	1		66	ESI: (M+H)* = 709/11/13 (Br ₂)	0.68	FM1	(KBr): C=O 1627.8; 1656.8; 1695.3	283-4
174	N15	AS10	Α0	C1	1		42	ESI: (M+H)* = 710/2/4 (Br ₂)	0.61	FM1	(KBr): C=O 1706.9	266-9
175	N77	AS1	ΑO	C8	1		36	ESI: (M+H) [*] = 733/5/7 (Br ₂)	0.24	FM1	(KBr): C=O 1641.3	
176	N76	AS1	А3	C4	1		47	ESI: (M+H)* = 893/5/7 (Br ₂)	0.21	FM1	(KBr): C=0 1635.5	
177	N75	AS1	А3	C4	1		53	ESI: (M+H)* = 893/5/7 (Br ₂)	0.14	FM1	(KBr): C=O 1637.5	-
180	N74	AS1	А3	C4	1		44	ESI: (M+H) = 907/9/11 (Br ₂)	0.26	FM1	(KBr): C=O 1631.7; 1689.5	
190	N15	AS1	АЗ	C18	1		44	ESI: (M+H)* = 985/7/9 (Br ₂)	0.38	FM1	(KBr); C=0 1635.5; 1695.3	
191	N15	AS10	А3	C1	1		64	ESI: (M+H) ⁺ = 938/40/42 (Br ₂)	0.56	FM1	(KBr): C=O 1645.2; 1701	
	N15	AS10	А3	C4	1		91	ESI: (M+H) ⁺ = 937/39/41 (Br ₂)			(KBr): C=O 1643.3; 1701	
	N15	AS10	АЗ	C1	1		64	ESI: (M+H) ⁺ = 938/40/42 (Br ₂)			(KBr): C=0 1645; 1701	
254	N77	AS1	А3	C1	1		37	ESI: (M+H)* = 956/8/60 (Br ₂)	0.3	FM1	(KBr): C=O 1641	

Lfd. Nr.	RCO	R ²	Α	NR ³ R ⁴	n	An- merkungen	% Aus- beute	MS	Rr	Fließ- mittel	IR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
	N15	AS4	АЗ	C18	1		90	ESI: (M+H) ⁺ = 984/6/8 (Br ₂)			(KBr): C=O 1641.3; 1699	
257	N15	AS4	A5	C1	1		17	ESI: (M+H)' = 782/4/6 (Br ₂)	0.53	FM1	(KBr): C=O 1643: 1697	
258	N100	AS4	Α0	C1	1		69	ESI: (M+H) [†] = 755/7/9 (Br ₂)	0.54	FM1	(KBr): C=O 1627.8; 1705	
259	N100	AS4	AO	C8	1		70	ESI: (M+H)* = 760/2/4 (Br ₂)	0.54	FM1	(KBr): C=0 1695	
260	N15	AS4	AO	C23	1		39	ESI: (M+H)* = 796/798/800 (Br ₂)	0.36	FM1	(KBr): C=O 1635.5; 1699	
261	N15	AS4	A10	C1	1		26	ESI: (M+H)' = 796/798/800 (Br ₂)	0.38	FM1	(KBr): C=0 1631.4: 1701	
265	N15	AS4	A5	C8	1		20	ESI: (M+H)* = 787/9/91 (Br ₂)	0.41	FM1	(KBr): C=O 1635.5; 1697	
266	N15	AS4	A6	C1	1		24	ESI: (M+H)* = 796/798/800 (Br ₂)	0.43	FM1	(KBr): C=O 1647; 1689,5	
262	N80	AS4	A0	C1	1		25	ESI: (M+H) = 803/5/7(Br ₂)	0.54	FM1	(KBr): C=0 1637.5	
263	N15	AS15	A0	C8	1		64	ESI: (M+H)* = 565	0.43	FM1	(KBr): C=0 1627.8; 1707	
264	N15	AS4	AO	C24	1		62	ESI: (M+H)* = 733/5/7 (Br ₂)	0.4	FM1	(KBr): C=0 1622; 1701	
267	N81	AS4	АЗ	C8	1		46	ESI: (M+H)* = 974/6/8 (Br ₂)	0.55	FM1	(KBr): C=O 1641; 1707	
268	N15	AS4	A6	C8	1		27	ESI: (M+H)* = 801/3/5 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=O 1633.6; 1697	
269	N82	AS4	A0	C8	1		86	ESI: (M+H)* = 742/4/6 (Br ₂)	0.66	FM1	(KBr): C=O 1620: 1649	
270	N82	AS4	AD	C1	1		56	ESI: $(M+H)^{T} = 737/39/41 (Br2)$	0.59	FM1	(KBr): C=0 1641	
272	N15	AS11	A0	C8	1		76	ESI: (M+H)* = 698	0.6	FM1	(KBr): C=0 1627.8; 1714.6	
273	N15	AS4	A10	C8	1		68	ESI: (M+H)* = 801/3/5(Br ₂)	0.52	FM1	(KBr): C=O 1637.5; 1701	
274	N102	AS4	Α0	C1	1		76	ESI: $(M+H)^{+} = 738/40/42 (Br_2)$	0.56	FM1	(KBr): C=O 1664.5	
275	N102	AS4	Α0	C8	1		5 5	ESI: (M+H)* = 743/5/7 (Br ₂)	0.59	FM1	(KBr): C=O 1618; 1664.5	
276	N83	AS4	A0	C1	1		30	ESI: (M+H)* = 745/7/9 (Br ₂)	0.48	FM1	(KBr): C=O 1633.6	
277	N84	AS4	Α0	C8	1		63	ESI: (M+H)*= 744/6/8 (Br ₂)	0.54	FM1	(KBr): C=O 1616; 1691.5	

Lfd. Nr.	RCO	R ²	А	NR ³ R ⁴	n	An- merkungen	% Aus-	MS	Rr	Fließ- mittel	iR [cm ⁻¹]	Fp. (°C)
278	N84	AS4	А3	C4	1		88	ESI: (M+H)* = 966/8/70(Br ₂)	0.53	FM1	(KBr): C=O 1633.6; 1691.5	
279	N15	AS4	Α0	C26	1		75	ESI: $(M+H)^{+} = 732/4/6 (Br_2)$	0.44	FM1	(KBr): C=O 1618; 1709	
281	N15	AS12	Α0	C8	1		21	ESI: (M+H) ⁺ = 598	0.42	FM1	(KBr): C=O 1697	
282	N66	AS1	A0	C18	1		19	ESI: (M+H)* = 770/2/4 (Br ₂)	0.51	FM1	(KBr): C=0 1624; 1660.6, 1734	
284	N66	AS1	Α0	C18	1		29	ESI: (M+H)* = 771/3/5 (Br ₂)	0.3	FM1	(KBr): C=O 1630; 1655	
314	N93	AS4	Α0	C8	1		81	ESI: (M+H) ⁺ = 794/6/8 (Br ₂)	0.5	FM1	(KBr): C=0 1618; 1701	
315	N93	AS4	Α0	C1	1		77	ESI: (M+H) ⁺ = 789/91/93 (Br ₂)	0.49	FM1	(KBr): C=O 1627.6; 1705	
316	N65	AS1	Α0	C18	1		15	ESI: $(M+H)^{+} = 783/5/7 (Br_2)$	0.3	FM1	(KBr): C≃O 1624; 1681.8	
317	N66	AS4	A0	С3	1		51	ESi: (M+H) ⁺ = 778/80/82 (Br ₂)	0.62	FM1	(KBr): C=O 1627.6; 1662.5	
318	N66	AS1	Α0	С3	1		40	ESI: (M+H)* = 557/559/561 (Br ₂)	0.41	FM1	(KBr): C=O 1659	
319	N66	AS4	A0	C19	1		55	ESI: (M+H)* = 778/780/782 (Br ₂)	0.68	FM1	(KBr): C=O 1664.5	
320	N65	AS4	Α0	C19	1		61	ESI: (M+H) ⁺ = 768/70/72 (Br ₂)	0.62	FM1	(KBr): C=O 1618; 1682	
321	N93	AS1	Α0	C4	1		29	ESI: (M+H)* = 789/91/93 (Br ₂)	0.35	FM1	(KBr): C=O 1622; 1705	
	N15	AS1	А3	C5	1		47		0.32	FM1		
	N19	AS1	А3	C1	1		80	ESI: (M+H)* = 933/5/7 (Br ₂)			(KBr): C=O 1641.3	

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

$$\begin{array}{c|c}
O & & \\
N & & \\
H & O
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\
N & \\$$

1-[N²-[N-(4-Phenyl-1-piperazinyl)carbonyl]-3,5-dibrom-D-ty-rosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (Lfd. Nr. 17)

Zu der Lösung von 800 mg (0.86 mmol) $1 - [N^2 - [N - (4-Phenyl-1-piperazinyl)] - 3,5 - dibrom - D - tyrosyl] - N^6 - [(1,1-dimethyl-ethoxy)] - L - lysyl] - 4 - (4-pyridinyl) - piperazin in Methanol wurden 2 ml mit Chlorwasserstoff gesättigten Methanols zugegeben und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde bis zur vollständigen Ausfällung des Hydrochlorids mit Essigester versetzt und der ausgefallene Niederschlag abfiltriert. Nach Waschen des Niederschlages mit Ether wurde säulenchromatographisch (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, Fließmittel: Essigester/Methanol/konz. wässeriges Ammoniak = <math>5/5/0.5$ (v/v/v) gereinigt. Man erhielt 0.38 g (55 % der Theorie) eines amorphen Feststoffes.

IR (KBr): 1639 cm^{-1} (C=O)

 R_{f} : 0.55 (FM2)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 799/801/803 (Br_2)$

 $(M+2H)^{++} = 400/401/402 (Br₂)$

Analog wurden hergestellt (jeweils n=1):

Lfd. Nr.	RCO	R ²	Α	NR ³ R ⁴	n	% Aus- beute	MS	R,	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
11	N8	AS1	Α1	C1	1	70	ESI: $(M+H)^{*} = 758/60/62 (Br_2)$	0.43	FM2	(KBr): C=0 1656.8
12	N9	AS1	Α1	C1	1	60	ESI: (M+H) [*] = 788/90/92 (Br ₂)	0.46	FM2	(KBr): C=O 1643.3
8	N5	AS1	A1	C1	1	53.7	ESI: (M+H)* = 790/2/4 (Br ₂)	0.2	Methanol / Eisessig / Wasser = 9/1/1 (v/v/v)	(KBr): C=O 16 4 1.3
15	N11	AS1	Α1	C1	1	56	ESI: (M+H) = 773/5/7 (Br ₂)	0.4	FM2	
6	N2	AS1	A1	C11	1	66.4	ESI: (M+H)* = 808/10/12 (Br ₂)	0.39	F M 2	(KBr): C=O 1656. 8
7	N2	AS1	Α1	C2	1	46.2	ESI: $(M+H)^* = 794/6/8 (Br_2)$	0.13	FM2	(KBr): C=O 1637 .5
13	N2	AS2	A1	C1	1	84.7	ESI: (M+H) ⁺ = 666	0.46	FM2	(KBr): C=O 1641.3

WO 98/11128

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

$$R \xrightarrow{O} z \xrightarrow{(r)_n} A \xrightarrow{NR^3R^4}$$

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N²-[N-[4-(2-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-carbonyl]-D-phenylalanyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin-bis-(trifluoracetat)(Lfd. Nr. 61)

Zu einer Mischung aus 0.42 g (0.45 mmol) $1\text{-}[4\text{-}Amino-3,5\text{-}dibrom-N^2\text{-}[N\text{-}[4\text{-}(2\text{-}chlorphenyl)\text{-}1\text{-}piperazinyl]} carbonyl]\text{-}D\text{-}phenylala-nyl]\text{-}N6\text{-}[(1.1\text{-}dimethylethoxy) carbonyl]\text{-}L\text{-}lysyl]\text{-}4\text{-}(4\text{-}pyridi-nyl)\text{-}piperazin in 30 ml Methylenchlorid wurden 3 ml Trifluoressigsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingeengt. Der verbleibende Rückstand wurde mit Ether verrieben und der erhaltene beigefarbene amorphe Feststoff <math>(0.43g; 37\%)$ der Theorie) abgenutscht.

IR (KBr): 1643, 1678 cm⁻¹ (C=O)

R_f: 0.6 (FM1)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 832/834/836/838$ (Br₂,Cl)

Analog wurden hergestellt:

Lfd. Nr.	RCO	z	R ²	Α	NR ³ R ⁴	n	An- merkungen	% Aus- beute	MS	R _f	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
21	N6	N-H	AS1	A1	C4	1		65	ESI: (M+H) = 828/30/32 (Br ₂)	0.3	FM1	(KBr): C=0 1635.5
22	N16	N-H	AS1	A1	C1	1		98	ESI: (M+H)* = 874/6/8 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=0 1643.3; 1676
141	N61	N-H	AS1	Α1	C1	1		46	ESI: (M+H)* = 855/7/9 (Br ₂)	0.1	FM1	(KBr): C=0 1634; 1705
142	N60	N-H	AS1	A1	C1	1		50	ESI: (M+H)* = 882/4/6 (Br ₂)	0.1	FM1	(KBr): C=0 1643: 1711
154	N66	N-H	AS1	A1	C1	1		60	ESI: (M+H)* = 868/70/72 (Br ₂)	0.1	FM 1	(KBr): C=0 1645; 1653
197	N15	N-H	AS1	Α1	C8	1		21	ESI: (M+H) ⁺ = 859/61/63 (Br ₂)	0. 18	FM7	(KBr): C=O 1678; 1201.6; CF3 1180.4; 1134.1
198	N51	N-H	AS1	A1	C8	1		27	ESI: (M+H)* = 829/31/33 (Br ₂)	0.22	FM7	(KBr): C=O 1676; CN 2221.9; CF3 1203.5; 1180.4: 1132
218	N15	N-H	AS6	A1	C1	1		25.7	ESI: (M+H)* = 776/8 (Br)	0.45	FM1	(KBr): C=O 1695.3; 1635.5
287	N15	N-H	AS1	А8	C1	1		36.5	ESI. (M+H)* = 840/2/4 (Br ₂)	0.5	FM2	(KBr): C=O 1695.3; 1637.5
19	N15	N-H	AS1	A1	C1	1		44	ESI: (M+H)* = 854/6/8 (Br ₂)	0.43	FM2	(KBr): C=O 1695.3; 1637.5

Lfd. Nr.	RCO	Z	R²	А	NR ³ R ⁴	n	An- merkungen	% Aus-	MS	Rı	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
14	N10	N-H	AS1	Α1	C1	1		25.5	ESI: (M+H)* = 774/6/8 (Br ₂)	0.33	FM2	(KBr): C=O 1683.8
16	N12	N-H	AS1	A1	C1	1		64.4	ESI: (M+H)* = 802/4/6 (Br ₂)	0.55	FM2	(KBr): C=O 1639.4
29	N22	N-H	AS1	A1	C1	1		91.2	ESI: (M+H) = 867/69/71 (Br ₂)	0.5	FM2	(KBr): -NH- 3427.3; C=0 1643.3; 1678.0
30	N23	N-H	AS1	Α1	C1	1		83.3	ESI: (M+H) = 833/5/7/9 (Br ₂ ,Cl)	0.5	FM2	(KBr): C=O 1643.3; 1676.0
31	N24	N-H	AS1	A1	C1	1		100	ESI: $(M+H)^+ = 843/5/7 (Br_2)$	0.51	FM2	(KBr): C=O 1645.2; 1676.0
63	N46	N-H	AS1	Α1	C1	1		100	ESI: (M+H) ⁺ = 764/6/8 (Br ₂)	0.58	FM2	(KBr): C=O 1643.3; 1676.0
68	N15	N-H	AS1	A1	C6	1		80	ESI: (M+H) = 833/5/7 (Br ₂)	0.18	FM1	(KBr): C=O 1683.8
69	N15	N-H	AS1	А1	C5	1		74	ESI: (M+H)* = 854/6/8(Br ₂)	0.18	FM1	(KBr): C=O 1683.8;1639. 4
70	N45	N-H	AS1	A1	C6	1		89	ESI: (M+H) = 897/9/901 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=O 1695.3;1676. 0
71	N16	N-H	AS1	A1	C5	1		82	ESI: (M+H)* = 874/6/8 (Br ₂)	0.22	FM1	(KBr): C=O 1678.0; 1639.4
72	N15	N-H	AS5	A1	C1	1		97	ESI: (M+H) = 838/40/42 (Br ₂)	0.16/0.2	FM1	(KBr): C=O 1685.7; 1643.3
77	N45	N-H	AS5	A1	C1	1		66	ESI: (M+H)* = 852/4/6 (Br ₂)	0.33/0.4	FM1	(KBr): C=O 1683.8:1645. 2 NH3 3427.3
24	N18	N-H	AS1	Α1	C1	1		94	ESI: (M+H)* = 775/7/9 (Br ₂)	0.11	FM1	(KBr): C=O 1676.0; 1643.3
25	N19	N-H	AS1	A1	C1	1		92	ESI: (M+H)* = 833/5/7 (Br ₂)	0.13	FM1	(KBr): C=O 1676.0; 1643.3
26	N20	N-H	AS1	A1	C1	1		98	EI: M° = 762/4/6 (Br ₂)	0.11	FM1	(KBr): C=O 1676.0; 1643.3
27	N21	N-H	AS1	A1	C1	1		98	ESI: (M+H)* = 814/6/8 (Br ₂)	0.04	FM1	(KBr): C=O 1676.0; 1645.2
41	N34	N-H	AS1	A1	C1	1		97	ESI: (M+H)' = 835/38/40/42 (Br ₃)	0.08	FM1	(KBr): C=O 1676.0; 1643.3
42	N35	N-H	AS1	A1	C1	1		83	ESI: (M+H)* = 803/5/7(Br ₂)	0.09	FM1	(KBr): C=O 1676.0; 1643.3
43	N36	N-H	AS1	A1	C1	1		87	ESI: (M+H)* = 815/7/9 (Br ₂)	0.04	FM1	(KBr); C=O 1676.0; 1645.2
53	N42	N-H	AS1	A1	C1	1		89	ESI: (M+H)* = 805/7/9 (Br ₂)	0.11	FM1	(KBr): C=O 1676.0; 1634.3

Lfd.	RCO	z	R ²	ĪΑ	NR ³ R ⁴	Tn	An-	% Aus-	MS	R,	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
Nr.		_	 	+	.31. 1	+	merkungen	beute	ESI: (M+H) ⁺ =	- "		
54	N43	И-Н	AS1	A1	C1	1		84	835/7/9/41 (Br ₃)	0.11	FM1	(KBr): C=O 1678.0; 1643.3
55	N44	N-H	AS1	A1	C1	1		95	ESI: (M+H)* = 796/8/800 (Br ₂)	0.07	FM1	(KBr): C=O 1676.0 1643.3
67	N48	N-H	AS1	A1	C1	1		90	ESI: (M+H)* = 797/99/801 (Br ₂)	0.06	FM1	(KBr): C=O 1682.9; 1643.3
184	N77	N-H	AS1	A1	C4	1		88	ESI: (M+H)* = 855/7/9 (Br ₂)	0.11	FM1	(KBr): C=O 1637.5; 1676
248	N78	N-H	AS1	A1	C1	1		97	ESI: (M+H) ⁺ = 855/7/9 (Br ₂)	0.14	FM1	(KBr): C=O 1643.3; 1676; 1772.5
181	N75	N-H	AS1	A1	C4	1		95	ESI: (M+H)* = 793/5/7 (Br ₂)	0.04	FM1	(KBr): C≃O 1637.5; 1676
182	N76	N-H	AS1	A1	C4	1		93	ESI: (M+H)* = 793/5/7 (Br ₂)	0.04	FM1	(KBr): C≂O 1637.5; 1678
183	N74	N-H	AS1	A1	C4	1	i '	91	ESI: (M+H) ⁺ = 807/9/11 (Br ₂)	0.08	FM1	(KBr): C=O 1635.5; 1678
250	N15	N-H	AS1	A1	C18	1		98	ESI: (M+H) = 885/7/9 (Br ₂)	0.14	FM1	(KBr): C=O 1633.6; 1680
251	N15	N-H	AS10	A1	C4	1		84	ESI: (M+H)* = 837/39/41 (Br ₂)	0.27	FM1	(KBr): C=O 1635.5; 1693.4
252	N15	N-H	AS10	A1	C4	1		87	ESI: (M+H)* = 837/39/41 (Br ₂)	0.31	FM1	(KBr): C=0 1637.5; 1685.7
253	N15	N-H	AS10	A1	C1	1		82	ESI: (M+H)* = 838/40/42 (Br ₂)	0.18	FM1	(KBr): C=O 1690
255	N77	N-H	AS1	Α1	C1	1		94	ESI: (M+H)* = 856/8/60 (Br ₂)	0.08	FM1	(KBr): C=O 1645: 1676
256	N15	N-H	AS4	A1	C18	1		74	ESI: (M+H) = 884/6/8 (Br ₂)	0.28	FM1	(KBr): C≃O 1633.6; 1683.8
271	N81	N-H	AS4	A1	C8	1		76	ESI: (M+H)* = 874/6/8 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=O 1674
280	N84	N-H	AS4	A1	C4	1		66	ESI: (M+H) ⁺ = 866/8/70 (Br ₂)	0.26	FM1	(KBr): C=O 1635.5; 1685.7
	N15	N-H	AS1	A1	C1	٥		98	ESI: (M+H)* = 840/2/4 (Br ₂)	0.2	ButOH/ AcOH/ H2O = 4/1/1 (v/v/v)	(KBr): C=O 1643; 1680
179	N73	N-H	AS1	A1	C4	1		86	ESI: (M+H) ⁺ = 779/81/83 (Br ₂)	0.03	FM1	(KBr): C=0 1642.8; 1676
	N66	N-H	AS4	AO		1		75	ESI: (M+H) ⁺ = 744/6/8 (Br ₂)	0.3	FM1	(KBr): C=0 1620/1666
516	N66	N-H	AS1	A1	C1	1	Isomeres zu Lfd. Nr. (154)	82		0.1	FM1	
517	N66	N-H	AS1	A1	C1	<u>'</u>	Isomeres zu Lfd. Nr. (154)	80		0.1	FM1	
518	N66	N-H	AS1	A1	C1		Isomeres zu Lfd. Nr. (154)	89		0.1	FM1	

Lfd. Nr.	RCO	z	R²	А	NR³R⁴	n	An- merkungen	% Aus- beute	MS	R _t	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
521	N66	N-H	AS4	ΑO	C17	1	THF/DMF	75	ESI: (M+H)* = 744/6/8 (Br ₂)	0.15	FM1	(KBr): C=0 1666/1620
522	N66	и-н	AS1	ΑO	C17	1	THF/DMF	100	ESI: (M+H)* = 745/7/9 (Br ₂)	0.15	FM1	(KBr): C=0 1624/1655
643	N66	CH₂	AS21	ΑO	C17	1		53	ESI: (M+H)* = 640	0.35	FM1	(KBr): C=0 1635/1668
	N66	CH ₂	AS2	ΑO	C17	1		100	EI: M ⁺ = 621	0.35	FM1	(KBr): C=0 1670

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

1-[N²-[N-[[[(2-Methoxyphenyl)methyl]amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D.L-tvrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pvridinyl)-piperazin

Die Mischung aus 910 mg (1.0 mmol) 1-[N²-[N-[[[2-(2-Methoxy-phenyl)methyl] amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D,L-tyrosyl]-N6-[(phenylmethoxy)carbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin, 50 ml Eisessig, 25 ml einer 33proz. Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig und 2 ml Anisol wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Diethylether eingerührt und der entstandene klebrige Niederschlag abgenutscht. Das rohe Produkt wurde säulenchromatographisch (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, Fließmittel: Essigester/Methanol/konz. wässeriges Ammoniak = 8/2/0.2 (v/v/v) gereinigt. Man erhielt 0.37 g (48 % der Theorie) eines amorphen Feststoffes.

IR (KBr): 1630 cm^{-1} (C=0)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 774/776/778 (Br_2)$

 $(M+2H)^{++} = 387.7/388.7/389.7 (Br₂)$

Analog wurden hergestellt (jeweils n = 1):

Lfd. Nr.	RCO	R ²	А	NR ³ R ⁴	% Aus- beute	MS	R _f	Fließ- mittel	IR [cm ⁻¹]
1	N1	AS1	A1	C1	46.9	ESI: $(M+H)^* = 788/90/92 (Br_2)$	0.36	FM1	(KBr): C=O 1627.8
2	N2	AS1	Α1	C1	100	ESI: $(M+H)^{+} = 788/90/92 (Br_2)$	0.48	F M 2	(KBr): C=O 1641.3; NH, NH [*] 3419.6
4	N4	AS1	Α1	C1	2.8	ESI: (M+H)* = 818/20/22 (Br ₂)	0.52	FM2	

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

1- $[N^2-[N-[4-(4-Fluorphenyl)-1-oxobuty1]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N^6-[(1.1-dimethylethoxy)carbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin$

Zu der Lösung von 0.18 g (0.001 mol) 4-(4-Fluorphenyl)-butansäure in einem Gemisch aus 4 ml Dimethylformamid und 10 ml Tetrahydrofuran wurde unter Rühren eine Mischung aus 0.71 g (0.001 mol) 1-[N2-(3,5-Dibrom-D-tyrosyl)-N6-[(phenylmeth-oxy)carbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin, 0.32 g (0.001 mol) TBTU und 0.13g (0.001 mol) DIEA gegeben und die Mischung in einer Stickstoffatmosphäre 2 Tage gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingeengt und der verbleibende Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wurde mit 20proz. wässeriger Zitronensäurelösung und anschließend mit 10proz. wässeriger Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Nach Verrühren des Rückstandes mit Äther verblieben 0.68 g (77% der Theorie) des gesuchten Produktes als amorpher Rückstand.

IR (KBr): 1641, 1676 cm⁻¹ (C=O)

 R_{f} : 0.65 (FM2)

ERSATZBLATT (REGEL 26)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 875/877/879 (Br₂) $(M+H+Na)^{++}$ = 449/450/451 (Br₂)

Analog wurden hergestellt (jeweils n = 1):

Lfd. Nr.	RCO	R ²	Α	NR ³ R ⁴	An- merkungen	% Aus- beute	MS	Rf	Fließ- mittel	IR [cm ⁻¹]
123	N 62	AS1	ΑD	C1	DMF/THF als Lösemittel	20	ESI: (M+H)* = 725/7/9 (Br ₂)	0.3	FM 1	(KBr): C=0 1641.3; 1691.5
124	N63	AS1	Α0	C1	DMF/THF als Lösemittel	53	ESI: (M+H)* = 725/7/9 (Br ₂)	0.2	FM 1	(KBr): C=0 1641.3; 1691.5
322	N63	AS1	Α0	C8	DMF/THF als Lösemittel	19	EI: M* = 729/31/33 (Br ₂)	0.3	FM 1	(KBr): C=0 1629.8; 1695.3
	N11	AS1	А3	C1		46	ESI: (M+H) ⁺ = 873/5/7 (Br ₂)			(KBr): C=O 1625.9; 1645.2
	N18	AS1	А3	C1	THF/DMF als Lösemittel	77	ESI: (M+H) ⁺ = 875/7/9 (Br ₂)	0.78	FM7	(KBr): C=O 1641.3
	N20	AS1	А3	C1	THF/DMF als Lösemittel	88	ESI: (M+H) ⁺ = 863/5/7 (Br ₂)	0.67	FM7	(KBr): C=O 1643.3
	N 21	AS1	АЗ	C1	THF/DMF als Lösemittel	78	ESI: (M+H)* = 917/6/8 (Br ₂)	0.47	FM7	(KBr): C=O 1643.3
	N 46	AS1	А3	C1	THF/DMF als Lösemittel	80	ESI: (M+H)* = 905/7/9 (Br ₂)	0.65	FM7	(KBr): C=O 1643.3
	N43	AS1	А3	C1	THF/DMF als Lösemittel	75		0.75	FM7	(KBr): C=O 16 4 5.2
	N44	AS1	АЗ	C1	THF/DMF als Lösemittel	79	ESI: (M+H) = 896/98/900 (Br ₂)	0.65	FM7	(KBr): C=O 1629.8

Beispiel 9

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

$$\begin{array}{c|c}
O & (\stackrel{}{\nearrow}_{n} R^{2} \\
N & \stackrel{}{\longrightarrow} A \\
H & O & NR^{3}R^{4}
\end{array}$$

ERSATZBLATT (REGEL 26)

1- $[N^2-[N-[[[(3-Methoxyphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-dichlor-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazinbis-(trifluorace-tat_(Lfd. Nr. 20)$

Zu einer auf -10 °C gekühlten Suspension von 0.33 g (2 mmol) CDT und 1 ml Triethylamin in ca. 30 ml Tetrahydrofuran wurde unter Rühren die Lösung von 1.0 g (1.6 mmol) 1- $[N^2(-3.5-Di$ chlor-D-tyrosyl]-N⁶-[(1.1-dimethylethoxy)carbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin in 50 ml Tetrahydrofuran innerhalb von 60 Minuten zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei 0 °C, anschließend 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit einer Tetrahydrofuran-Lösung von 0.24 g (1.6 mmol) (3-Methoxyphenyl)-ethanamin versetzt, 3 Stunden unter Rückfluß gekocht und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum wurde der Rückstand säulenchromatographisch (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, Fließmittel: FM1) gereinigt. Die so erhaltene Zwischenverbindung wurde in einer Mischung aus 5 ml Trifluoressigsäure und 80 ml Dichlormethan über Nacht gerührt, das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Äther verrieben. Man erhielt 709 mg (43% der Theorie) der gewünschten Verbindung als amorphen Feststoff.

```
IR (KBr): 1643, 1676 cm<sup>-1</sup> (C=O) 

R_f: 0.41(FM2) 

ESI-MS: (M+H) + = 700/702/704 (Br<sub>2</sub>) 

(M+2H) + = 350.7/351.7/352.7 (Br<sub>2</sub>)
```

Entsprechend wurden hergestellt (jeweils n = 1):

Lfd. Nr.	RCO	R ²	Α	NR ³ R ⁴	Anmerkungen	% Aus- beute	MS	R,	Fließ- mittel	IR [cm ⁻¹]
23	N17	AS1	A1	C1	NEt ₃ als Base	55	ESI: (M+H) ⁺ = 798/800/802 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=0 1643.3; 1676
47	N39	AS1	Α1	C1	NEt ₃ als Base	69.4	ESI: (M+H)* = 676/78/80 (Br ₂)	0.1	FM1	(KBr): C=0 1645.2; 1676
50	N64	AS1	A1	C1	NEt ₃ als Base	76	ESI: (M+H)* = 828/830/832 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=0 1643.3; 1678
51	N40	AS1	Α1	C1	NEt ₃ als Base: Dehydratisierung	79.7	ESI: $(M+H)^{+} = 826/828/30$ (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=0 1643.3; 1678
52	N41	AS1	Α1	C1	NEt ₃ als Base; Dehydratisierung	21.8	ESI: (M+H)* = 826/828/30 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=0 1645.2; 1679.9
56	N16	AS1	Α1	C4	NEt ₃ als Base	5	ESI: (M+H) ⁺ = 873/75/77 (Br ₂)	0.3	FM1	(KBr): C=0 1637.5: 1676
57	N45	AS1	A1	C4	NEt ₃ als Base	32	ESI: (M+H) ⁺ = 867/9/71 (Br ₂)	0.2	FM1	(KBr): C=0 1635.5; 1678
66	N47	AS1	A1	C4	NEt₃ als Base	28.4	ESI: (M+H) ⁺ = 764/6/8 (Br ₂)	0.1	FM1	(KBr): C=0 1635.5; 1676
46	N38	AS1	A1	C1	NEt₃ als Base	86	ESI: (M+H) ⁺ = 826/28/30 (Br ₂)	0.35	FM1	(KBr): C=0 1645.2; 1684
232	N66	AS4	A1	C8		69	ESI: (M+H)* = 872/4/6 (Br ₂)	0.33	FM1	(KBr): C=0 1645
233	N66	AS4	A1	C1	THF / DMF als Lösemittel	16	ESI: (M+H) ⁺ = 867/69/71 (Br ₂)	0.32	FM1	(KBr): C=0 1 65 3
234	N66	AS4	Α1	C4		68	ESI: (M+H)* = 867/69/71 (Br ₂)	0.42	FM1	(KBr): C=0 1 64 5
235	N66	AS1	A1	C8		26	ESI: (M+H) ⁺ = 873/5/7 (Br ₂)	0.27	FM1	(KBr): C=0 1645
236	N71	AS1	A1	C1		30	ESI: (M+H)* = 880/2/4 (Br ₂)	0.22	FM1	(KBr): C=0 1636; 1678
237	N71	AS4	A1	С8		28	ESI: (M+H)* = 884/6/8 (Br2)	0.25	FM1	
238	N71	AS4	A1	C1		20	ESI: (M+H) ⁺ = 879/81/83 (Br ₂)	0.3	FM1	(KBr): C=0 1641; 1682

Lfd. Nr.	RCO	R ²	А	NR ³ R ⁴	Anmerkungen	% Aus- beute	MS	R _f	Fließ- mittel	IR [cm ⁻¹]
18	N14	AS1	A1	C1	Abspaltung der Boc- Schutzgruppe mit methanolischer HCI- Lösung	26.3	ES1: (M+H)* = 813/5/7 (Br ₂)	0.55	FM2	(KBr): C=O 1641.3; 1716.5
17	N13	AS1	A1	C1	Abspaltung der Boc- Schutzgruppe mit methanolischer HCI- Lösung	55.2	ESI: (M+H)* = 799/801/803 (Br ₂)	0.55	FM2	(KBr): C=O 1639.4
9	N6	AS1	A1	C1	Abspaltung der Boc- Schutzgruppe mit methanolischer HCI- Lösung	41.3	ESI: (M+H)* = 829/31/33 (Br ₂)		FM2	(KBr): C=O 1639.4
10	N7	AS1	Α1	C1	Abspaltung der Boc- Schutzgruppe mit methanolischer HCI- Lösung	57.6	ESI: (M+H) ⁺ = 829/31/33 (Br ₂)	0.32	FM2	(KBr): C=O 1639.4
20	N2	AS3	Α1	C1		43	ESI: (M+H) ⁺ = 700/2/4 (Br ₂)	0.41	FM2	(KBr): C=O 1643.3; 1676.0
283	N102	AS4	А3	C4	NEt ₃ als Base	65	ESI: (M+H)* = 864/6/8 (Br ₂)	0.24	FM1	(KBr): C=0 1637.5; 1676

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

$$\begin{array}{c|c}
O & & R^2 \\
N & & A \\
H & O & NR^3R^4
\end{array}$$

1-[N²-[N-[4-(2,3-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin-tris-(trifluoracetat)(Lfd. Nr. 74)

Zu der Lösung von 0.35 g (2.1 mmol) CDT in 50 ml Tetrahydrofuran gab man unter Kühlung (0 °C) und Rühren 1.0 g (1.4 mmol) $1-[N^2-(3,5-\text{Dibrom-D-tyrosyl})-N^6-[(1,1-\text{dimethylethoxy})\,\text{carbonyl}]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin und rührte 30 Minuten bei 0°C und weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur. Nach Zugabe von 0.47 g (1.75 mmol) <math>1-(2,3-\text{Dichlorphenyl})\,\text{piperazin-hydrochlorid}$ und 0.25 ml Triethylamin wurde das Reaktionsgemisch 5 Stunden unter Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten mit 70 ml gesättigter wässeriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wässerige Phase zweimal

ERSATZBLATT (REGEL 26)

WO 98/11128 PCT/EP97/04862 - 342 -

mit je 50 ml Tetrahydrofuran ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit gesättigter wässeriger Kochsalz-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit Äther verrieben, abgenutscht und anschließend 2 Stunden mit einer Mischung aus 50ml Dichlormethan und 5 ml Trifluoressigsäure gerührt. Nach Einengen des Reaktionsgemisches im Vakuum und Verreiben des Rückstandes mit Äther verblieben 0.8 g (47% der Theorie) eines amorphen Feststoffes.

IR (KBr): 1643.3, 1676 cm⁻¹ (C=O) R_f : 0.78 (FM7) ESI-MS: (M+H)⁺ = 867/869/871/873/875 (Br₂, Cl₂) (M+2H)⁺⁺ = 434/435/436/437 (Br₂, Cl₂)

Entsprechend wurden hergestellt (jeweils n = 1):

	212

Lfd. Nr.	RCO	R ²	А	NR ³ R ⁴	% Aus- beute	MS	R _f	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
36	N29	AS1	A1	C1	17.3	ESI : (M+H)* = 889/91/93 (Br ₂)	0.35	MeOH/NH4 OH = 9/1 (v/v)	(KBr): C=O 1643.3; 1674.1
208	N15	AS1	A1	C1	53.5	ESI : (M+H)* = 854/6/8 (Br ₂)	0.43	FM2	(KBr): C=O 1691.5; 1635.5
209	N15	AS1	A1	C1	47.7	ESI: (M+H)* = 854/6/8 (Br ₂)	0.55	FM2	(KBr): C=O 1695.3; 1637.5
210	N15	AS1	A1	C1	28	ESI: (M+H) ⁺ = 854/6/8 (Br ₂)	0.48	FM2	(KBr): C=O 1689.5; 1639.4
75	N50	AS1	A1	C1	16.5	ESI: (M+H) [*] = 867/69/71/73/75 (Br ₂ ,Cl ₂)	0.63	FM2	(KBr): C=O 1643.3; 1676.0;
74	N49	AS1	A1	C1	47	ESI : (M+H) = 867/69/71/73/75 (Br ₂ ,Cl ₂)	0.65	FM2	(KBr): C=O 1643.3; 1676.0
76	N51	AS1	A1	C1	13.4	ESI: (M+H) = 824/6/8 (Br ₂)	0.58	FM2	(KBr): C=O 1643.3; 1676.0; CN 2219.9
79	N52	AS1	A1	C1	11.4	ESI : (M+H)* = 901/3/5/7 (Br ₂ , CI)	0.59	FM2	(KBr): C=O 1645.2; 1676.3
45	N37	AS1	A1	C1	43	ESI : (M+H)* = 784/6/8 (Br ₂)	0.6	FM2	(KBr): C=O 1643.3; 1678.0
39	N32	AS1	A1	C1	48.3	ESI : (M+H)* = 795/7/9 (Br ₂)	0.57	FM2	(KBr): C=O 1643.3; 1678.0
38	N31	AS1	A1	C1	54.1	ESI : (M+H)* = 844/6/8 (Br ₂)	0.6	FM2	(KBr): C=O 1643.3; 1678.0; NO2 1543.0
37	N30	AS1	A1	C1	61.6	ESI : (M+H) + = 813/5/7 (Br ₂)	0.6	FM2	(KBr): C=O 1643.3; 1676.0
35	N28	AS1	A1	C1	74.8	ESI: (M+H)* = 800/2/4 (Br ₂)	0.55	FM2	(KBr): C=O 1639.4;
34	N27	AS1	A1	C1	36.8	ESI : (M+H) ⁺ = 800/2/4 (Br ₂)	0.43	FM2	(KBr): C=O 1641.3; 1714.6; NH+ 3409.9
32	N25	AS1	A1	C1	50,0	ESI : (M+H) ⁺ = 737/39/41 (Br ₂)	0.44	FM2	(KBr): C=O 1645.2; 1678.3
33	N26	AS1	A1	C1	42	ESI: (M+H)* = 767/69/71 (Br ₂)	0.33	FM2	(KBr): C=O 1676.0
40	N33	AS1	A1	C1	14.5	ESI : (M+H)* = 802/4/6 (Br ₂)	0.58	FM2	(KBr): C=O 1643.3; 1676.0

Lfd. Nr.	RCO	R²	А	NR ³ R ⁴	% Aus- beute	MS	R,	Fließmittel	IR [cm ⁻¹]
28	N6	AS3	A1	C1	67.2	ESI : (M+H)* = 741/3/5 (Cl ₂)	0.43	FM2	(KBr): C=O 1641.3; 1716.5
64	N23	AS1	A1	C4	39	ESI : (M+H) ⁺ = 832/4/6/8 (Br ₂ ,Cl)	0.68	FM2	(KBr): C=O 1627.8; 1678.0
65	N15	AS1	A1	C4	41	ESI: (M+H) ⁺ = 853/5/7 (Br ₂)	0.61	FM2	(KBr): C=O 1631.7; 1695.3
365	N111	AS1	A1	C1	36.9	ESI : (M+H)* = 839/41/43 (Br2)	0.09	FM1	(KBr): C=0 1626/1676

<u>Beispiel 11</u>

1-[N2-[N-[[[2-(2,5-Dimethoxyphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5 dibrom-D,L-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin (Lfd. Nr. 3)

Die Mischung aus 0.8 g (0.84 mmol) 1-[N²-[N-[[[2-(2,5-Dimethoxyphenyl)ethyl]amino]carbonyl]-3,5-dibrom-D-tyrosyl]-N6-[(phenylmethoxy)carbonyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin, 50 ml Eisessig, 25 ml einer 33proz. Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig und 2 ml Anisol wurde 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Diethylether eingerührt und der entstandene Niederschlag abgenutscht. Der feste Rückstand wurde säulenchromatographisch (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, Fließmittel: Essigester/Methanol/konz. wässeriges Ammoniak = 8/2/0.2 (v/v/v) gereinigt. Man erhielt 0.3 g (44 % der Theorie) des gesuchten Produkts als amorphe Festsubstanz.

IR (KBr): 1643.3 cm^{-1} (C=O)

 R_{f} : 0.17 (Essigester/Methanol/konz. wässeriges Ammoniak = 6/4/1)

ESI-MS: $(M+H)^+$ = 818/820/822 (Br₂)

 $(M+2H)^{++} = 409.5/410.5/411.5 (Br₂)$

1- $[N^2-[3,5-Dibrom-N-[[[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]amino]carbo-nyl]-D-tyrosyl]-L-arginyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin-bis-(tri-fluoracetat)(Lfd. Nr. 4)$

Die gerührte Mischung aus 20 ml Trifluoressigsäure, 1.3 ml Anisol und 0.9 ml Ethandithiol wurde unter Eiskühlung mit 2.1 g (1.9 mmol) festem $1 - [N^2 - [3.5 - \text{Dibrom-N-}[[[2 - (3 - \text{methoxyphenyl}) - \text{ethyl}] amino] carbonyl] - D - tyrosyl] - N^G - (2,2,5,7,8 - \text{pentamethyl-chroman-6-sulfonyl}) - L - arginyl] - 4 - (4 - pyridinyl) - piperazin versetzt und weitere 45 Minuten unter Eiskühlung, danach 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wurde abgenutscht und verworfen, das Filtrat im Vakuum eingeengt, der verbliebene Rückstand mit Toluol versetzt und nochmals im Vakuum eingedampft. Der so erhaltene feste Rückstand wurde mit einer Mischung aus Diethylether und Aceton verrieben und der entstehende weiße Feststoff abgenutscht und getrocknet. Man erhielt 1.7 g (65% der Theorie) der gesuchten Titelverbindung.$

IR (KBr): 1674, 1645 cm⁻¹ (C=O)

 R_{f} : 0.15 (FM: BuOH/AcOH/H₂O 4/1/1 (v/v/v))

ESI-MS: $(M+H)^+ = 816/818/820 (Br_2)$

 $(M+2H)^{++} = 408.6/409.6/410.6 (Br₂)$

Beispiel 13

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

(R,S)-1-[2-(4-Amino-3,5-dibrombenzoyl)-4-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-4-oxobutyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 291)

Die Mischung aus 0.97 g (1.8 mmol) (R,S)-4-Amino-3,5-dibrom- γ -oxo- β -[[4-(4-pyridinyl)-1-piperidinyl]methyl]-benzenbutansäure,

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

0.48g (1.8 mmol) 4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-piperidin, 2 ml Triethylamin, 0.58 g (1.8 mmol) TBTU, 0.24 g (1.8 mmol) HOBt, 25 ml THF und 25 ml DMF wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand in einer Mischung aus Essigsäureethylester und Methanol (95/5 (v/v)) aufgenommen und mit gesättigter wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch (MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, Fließmittel: Essigester/Methanol = 9/1 (v/v); anschließend MN-Kieselgel 60, Macherey-Nagel, 70-230 mesh ASTM, Fließmittel: Methylenchlorid/Ethanol = 9/1 (v/v)) gereinigt. Man erhielt 0.2 g (15% der Theorie) des gesuchten Produkts als weiße amorphe Festsubstanz.

IR (KBr): 1668.3 cm^{-1} (C=O)

 $R_{f}: 0.5 (FM2)$

 $ESI-MS: (M+H)^+ = 737/739/741 (Br_2)$

 $(M+Na)^+ = 759/761/763 (Br_2)$

Analog wurden hergestellt:

Lfd. Nr.	RCO	R²	NR3R4	% Aus- beute	MS	Rf	Fließmittel	IR [cm-1]
291	N66	AS4	C4	15	ESI: (M+H) = 737/39/41 (Br ₂)	0.36	CH ₂ Cl ₂ / EtOH	(KBr): C=0 1668
296	N66	AS4	C8	14	ESI: (M+H)* = 743/5/7 (Br ₂)	0.66	FM1	(KBr): C=0 1668
302	N71	AS4	C8	19	ESI: (M+H)* = 755/7/9 (Br ₂)	0.54	FM1	(KBr): C=0 1682

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

Beispiel 14

1-[4-Amino-N-[[4-[7-(aminocarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxo-chinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phe-nylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 312)

a) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(methoxycarbonyl]-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 307)

Hergestellt analog Beispiel 3 aus 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-oxochinazolin-7-carbonsäuremethylester, 1-[4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]- 4-(4-pyridinyl)-piperidin und CDT in einer Ausbeute von 27.2 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz vom R_f 0.5 (Fließmittel: Dichlormethan/ Cyclohexan/Methanol/ konz. Ammoniak = 7/1.5/1.5/0.2 (v/v/v/v)). IR(KBr): 1718.5, 1670.3, 1618.2 cm⁻¹ (C=O) ESI-MS: $(M+H)^{T}$ = 796/798/800 (Br₂) $(M+Na)^{T}$ = 818/820/822 (Br₂)

Entsprechend wurden erhalten:

Aus 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-oxochinazolin-7-carbon-säuremethylester, 1-[4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]- 4-(1-piperidinyl)-piperidin und CDT in einer Ausbeute von 30.3 % der Theorie das $1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(meth-oxycarbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl}-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 304) vom <math>R_f = 0.75$ (FM1).

IR(KBr): 1720.4, 1668.3, 1620.1 cm⁻¹ (C=O) ESI-MS: $(M+H)^+ = 802/804/806$ (Br₂) $(M+Na)^+ = 824/826/828$ (Br₂)

Aus 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-oxochinazolin-7-carbonsäuremethylester, 1-(3,5-Dibrom-D-tyrosyl)-4-(1-piperidinyl)-piperidin und CDT in einer Ausbeute von 35 % der Theorie das 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[7-(methoxycarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-pi-peridinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 422) vom Rf 0.54 (Fließmittel:

- 348 -

```
Dichlormethan/ Cyclohexan/ Methanol/ konz. Ammoniak = 7/1.5/1.5/0.2 (v/v/v/v)).
```

IR(KBr): 1720.4, 1668.3, 1627.8 cm⁻¹ (C=O) ESI-MS: $(M+H)^+ = 803/805/807$ (Br₂) $(M+Na)^+ = 825/827/829$ (Br₂)

Aus 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-oxochinazolin-7-carbonsäuremethylester, 1-(3,5-Dibrom-D-tyrosyl)-4-(4-pyridinyl)-piperidin und CDT in einer Ausbeute von 45 % der Theorie das 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[7-(methoxycarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 420) vom R_f 0.56 (FM1).

IR(KBr): 1718.5, 1664.5, 1624.0 cm⁻¹ (C=0) ESI-MS: $(M+H)^+ = 797/799/801$ (Br₂) $(M+Na)^+ = 819/821/823$ (Br₂)

b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(hydroxy-carbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 309) Hergestellt analog Beispiel A37) aus 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(methoxycarbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin durch Verseifung mit Lithiumhydroxid in einer Ausbeute von 95 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz vom R_f 0.25 (Fließmittel: Dichlormethan/ Methanol/ konz. Ammoniak = 7.5/2.5/0.5 (v/v/v)).

IR(KBr): 1666.4, 1614.3 cm⁻¹ (C=O) ESI-MS: $(M-H)^{-} = 780/782/784$ (Br₂)

Entsprechend wurden erhalten:

Aus 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(methoxycarbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 60.2 % der Theorie das $\frac{1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(hydroxycarbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 306) vom <math>R_f$ 0.15 (FM1).

- 349 -

```
IR(KBr): 1635.5 \text{ cm}^{-1}, breit (C=O)

ESI-MS: (M+H)^{+} = 788/790/792 \text{ (Br}_2)

(M+Na)^{+} = 810/812/814 \text{ (Br}_2)
```

Aus 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[7-(methoxycarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl] carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 62 % der Theorie das $1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[7-(hydroxycarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 423) vom <math>R_f$ 0.03 (Fließmittel: Dichlormethan/ Cyclohexan/ Methanol/ konz. Ammoniak = 7/1.5/1.5/0.2 (v/v/v/v)). IR(KBr): 1635.5 cm⁻¹, breit (C=0)

IR(KBr): 1635.5 cm^{-1} , breit (C=O) ESI-MS: $(M+H)^+ = 789/791/793 \text{ (Br}_2)$

Aus 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-5-(methoxycarbonyl)-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 80 % der Theorie das 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-5-(hydroxycarbonyl)-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl!-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 151). Farblose, amorphe Substanz.

IR(KBr): 1701.1, 1625.9 cm⁻² (C=0) ESI-MS: $(M+H)^+ = 767/769/771$ (Br₂) $(M+2H)^{++} = 383/384/385$ (Br₂)

Aus 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[7-(methoxycarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin in einer Ausbeute von 82 % der Theorie das 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[7-(hydroxycarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 421) vom R_f 0.03 (FM1).

Farblose, amorphe Substanz.

IR(KBr): 1625 breit cm^{-1} (C=O) ESI-MS: $(M+H)^{+} = 783/785/787$ (Br₂) $(M+Na)^{+} = 805/807/809$ (Br₂) - **3**50 -

c) 1-{4-Amino-N-{[4-[7-(aminocarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 312)

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(hydroxycarbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin und Ammoniumcarbonat in Gegenwart von TBTU in einer Ausbeute von 40.6 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz vom R_f 0.8 (Fließmittel: Dichlormethan/ Methanol/ konz. Ammoniak = 7.5/2.5/0.5 (v/v/v)).

IR(KBr): 1670.3, 1616.3 cm⁻¹ (C=0)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 781/783/785$ (Br₂) $(M+Na)^+ = 803/805/807$ (Br₂)

Entsprechend wurden erhalten:

Aus 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(hydroxycarbonyl) -2(1H) -oxochinazolin-3-yl] -1-piperidinyl]carbonyl] -D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin und Ethanolamin in einer Ausbeute von 34.6 % der Theorie das 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[7-(2-hydroxyethylaminocarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl) - piperidin (Lfd. Nr. 313) vom R_f = 0.7 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = $7.5/2.5/0.5 \ v/v/v)$. IR(KBr): 1662.5, 1618.2 cm⁻¹ (C=0) (M+H) + = 825/827/829 (Br₂)ESI-MS: $(M+Na)^{+}$ = 847/849/851 (Br₂) $(M+2H)^{++}$ = 413/414/415 (Br₂) $(M+H+Na)^{++} = 424/425/426 (Br_2)$

Aus 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(hydroxycarbonyl)-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin und 1-Methylpiperazin in einer Ausbeute von 44.9 % der Theorie das $1-[4-Amino-3,5-di-brom-N-[[4-[7-[(4-methyl-1-piperazinyl)carbonyl]-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 430) vom <math>R_f=0.28$

- 351 -

(Fließmittel: Essigsäureethylester/Methanol/konz. Ammoniak = 8/1.5/0.3 v/v/v. $IR(KBr): 1618.2 \text{ cm}^{-1} (C=0)$ $(M+H)^{+}$ ESI-MS: = 864/866/868 (Br₂) $(M+Na)^+ = 886/888/890 (Br_2)$ $(M+2H)^{++} = 432/433/434.7 (Br₂)$ Aus 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(hydroxycarbonyl) -2(1H) -oxochinazolin-3-yl] -1-piperidinyl] carbonyl] -D-phenylalanyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin und Methylammoniumchlorid in einer Ausbeute von 37 % der Theorie das 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[7-(methylaminocarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)oxochinazolin-3-vl]-1-piperidinvl]carbonvl]-D-phenvlalanvl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 424) vom $R_f = 0.49$ (FM1). $IR(KBr): 1662.5, 1622 cm^{-1} (C=0)$ $(M+H)^+ = 795/797/799 (Br_2)$ ESI-MS: $(M+Na)^+ = 817/819/821 (Br_2)$ Aus 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(hydroxycarbonyl) - 2(1H) - oxochinazolin - 3 - yl] - 1 - piperidinyl] carbonyl] -D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin und Ammoniumcarbonat in einer Ausbeute von 12 % der Theorie das 1-[4-Amino-N-[[4-[7-(aminocarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(1-pipe-<u>ridinyl)-piperidin</u> (Lfd. Nr. 310) vom R_f = 0.7 (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 7.5/2.5/0.5 (v/v/v)). IR(KBr): 1670.3, 1618.2 cm⁻¹ (C=O) ESI-MS: $(M+H)^+ = 787/789/791 (Br_2)$ Aus 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-7-(hydroxycarbonyl) -2(1H) -oxochinazolin-3-yl] -1-piperidinyl] carbonyl] -D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin und Ethanolamin in einer Ausbeute von 11.4 % der Theorie das 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[7-(2-hydroxyethylaminocarbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 311) vom $R_f = 0.65$ (Fließmittel: Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 7.5/2.5/0.5

(v/v/v).

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

IR(KBr): 1660.6, 1620.1 cm⁻¹ (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^{+} = 831/833/835 (Br_2)$ $(M+2H)^{++} = 416/417/418 (Br₂)$ $(M+H+Na)^{++} = 427/428/429 (Br_2)$

Beispiel 15

4-(1-Acetyl-4-piperidinyl)-1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-Dphenylalanyl]-piperidin (Lfd. Nr. 372)

a) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-[1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidinyl]-piperidin Das Gemisch aus 5.60 g (0.01 mol) $4-Amino-3,5-dibrom-N^2-(9$ fluorenylmethoxycarbonyl)-D-phenylalanin, 1.35 g (0.01 mol) HOBt, 3.21 g (0.01 mol) TBTU, 1.29 g (0.01 mol) DIEA, 2.68 g (0.01 mol) 4-[1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidinyl]piperidin und 150 ml Tetrahydrofuran wurde 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach vollständiger Umsetzung gab man 20 ml Diethylamin zu und rührte weitere 18 Stunden bei Zimmertemperatur. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 200 ml Dichlormethan aufgenommen und nacheinander mit je 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung und gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das nach Entfernen des Lösemittels verbleibende rötliche Öl wurde an Kieselgel (30 -60 μ m) unter Verwendung von anfangs Dichlormethan, dann FM4 zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung in Form einer farblosen, amorphen Substanz und in einer Ausbeute von 4.31 g (73.3 % der Theorie).

 $IR(KBr): 1687.6 cm^{-1} (C=0)$ $MS: M^{+} = 586/588/590 (Br_{2})$

b) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[1-(1,1dimethylethoxycarbonyl) - 4 - piperidinyl] - piperidin Hergestellt analog Beispiel 4 aus 1-[4-Amino-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-[1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidinyl]-piperidin, CDT und 3,4-Dihydro-3-(4-piperidinyl)-2(1H)-china-zolinon in quantitativer Ausbeute. Farblose, amorphe Substanz. $IR(KBr): 1676 \text{ cm}^{-1} (C=0)$

MS: $(M+H)^+ = 844/846/848 (Br_2)$ $(M+Na)^+ = 866/868/870 (Br_2)$

c) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-piperidinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 521)

Hergestellt analog Beispiel A1b), jedoch unter Verwendung von Natronlauge an Stelle von Ammoniak, aus 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[1-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-4-piperidinyl]-piperidin durch Behandlung mit Trifluoressigsäure in einer Ausbeute von 75 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR(KBr): 1666.4, 1620.1 cm⁻¹ (C=0) MS: $(M+H)^+ = 744/746/748$ (Br₂) $(M+2H)^{++} = 372/373/374.5$ (Br₂)

d) 4-(1-Acetyl-4-piperidinyl)-1-[4-amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-piperidin (Lfd. Nr. 372)

Die Lösung von <math>0.372 g (0.499 mmol) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-piperidinyl)-piperidin und <math>0.07 g (5.5 mmol) DIEA in 50 ml Dichlormethan wurde unter äußerer Kühlung mit Eiswasser tropfenweise mit 0.043 g (5.48 mmol) Acetylchlorid versetzt und anschließend 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser verrührt und filtriert. Der Filterrückstand wurde im Vakuum getrocknet und an Kieselgel $(30-60~\mu\text{m})$ unter Verwendung von FM4 zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Die geeigneten Eluate wurden eingedampft, der Rückstand mit Diethylether verrieben und abge-

- **3**54 - .

nutscht. Man erhielt 230 mg (58.5 % der Theorie) an farblosen Kristallen.

 $IR(KBr): 1622 cm^{-1} (C=0)$

MS: $(M+H)^+ = 786/788/790 (Br_2)$

 $(M+Na)^+ = 808/810/812 (Br_2)$

Entsprechend wurde erhalten:

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-benzoyl-4-piperidinyl)-piperidin (Lfd. Nr. (485)).

Farblose Kristalle

R = 0.74 (FM1)

 $IR(KBr): 1626, 1668 cm^{-1} (C=0)$

ESI-MS: $(M+H)^+ = 848/850/852 (Br_2)$

Beispiel 16

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3yl]-1-piperidinyl]carbonvl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methylsulfonyl-4-piperidinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 486) Die Lösung von 0.372 g (0.499 mmol) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-piperidinyl)-piperidin und 0.07 q (5.5 mmol) DIEA in 50 ml Dichlormethan wurde unter äußerer Kühlung mit Eiswasser tropfenweise mit 0.063 g (5.5 mmol) Methansulfonvlchlorid versetzt und anschließend 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Wasser verrührt und filtriert. Der Filterrückstand wurde im Vakuum getrocknet und an Kieselgel (30-60 μm) unter Verwendung von anfangs Dichlormethan, dann FM4 zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Die geeigneten Eluate wurden eingedampft, der Rückstand mit Diethylether verrieben und abgenutscht. Man erhielt 220 mg (53.5 % der Theorie) an farblosen Kristallen.

 $IR(KBr): 1668. 1618 cm^{-1} (C=0)$

- **35**5 -

MS: $(M+H)^{+} = 822/824/826 (Br_{2})$ $(M+Na)^{+} = 844/846/848 (Br_{2})$ $(M+K)^{+} = 860/862/864 (Br_{2})$

Entsprechend wurden erhalten:

(1) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazclin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-4-(methylsulfonyloxy)-D-phenylalanyl]-4-[1-(methylsulfonyl)-4-piperidinyl]-piperidin (Lfd. Nr. (523)) in einer Ausbeute von 12 % der Theorie.

PCT/EP97/04862

R: 0.54 (FM1)

 $IR(KBr): 1628, 1665 cm^{-1} (C=0)$

ESI-MS: $(M+H)^+ = 901/903/905 (Br_2)$

(2) 1-[3,5-Dibrom-N-{[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(methylsulfonyl)-4-piperidinyl]-piperidin (Lfd. Nr. (524)) in einer Ausbeute von 12 % der Theorie.

 $R_f = 0.50 \text{ (FM1)}$

ESI-MS: $(M+H)^+ = 823/825/827 (Br_2)$

(3) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-((1-naphthyl)methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(1-methylsulfonyl-4-piperidinyl)-piperidin (Lfd. Nr. (668)) in einer Ausbeute von 56 % der Theorie.

 $R_{\rm f}$ 0.70 (FM1)

 $IR(KBr): 1630, 1666 cm^{-1} (C=0)$

 $MS: M^{+} = 699$

Beispiel 17

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[1-(3-carboxy-1-oxopropyl)-4-piperidinyl]-piperidin (Lfd. Nr. 487)

Die Mischung aus 0.372 g (0.499 mmol) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-piperidinyl)-piperidin, 0.11 g (1.1)

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

mmol) Bernsteinsäureanhydrid und 150 ml Tetrahydrofuran wurde 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum vom Lösemittel befreit, der Rückstand an Kieselgel (30-60 μ m) unter Verwendung von FM1 zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Die geeigneten Eluate wurden eingedampft, der Rückstand mit Diethylether verrieben und abgenutscht. Man erhielt 175 mg (41.5 % der Theorie) an farblosen Kristallen.

IR(KBr): 1668, 1608 cm⁻¹ (C=O) MS: $(M-H)^- = 842/844/846$ (Br₂) $(M+Na)^+ = 868/870/872$ (Br₂)

Beispiel 18

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-cxochinazolin-3yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-hexyl-4-piperidinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 488) Das Gemisch aus 0.372 g (0.499 mmol) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(4-piperidinyl)-piperidin, 0.05 g (0.499 mmol) Hexanal, 0.03 g (0.5 mmol) Eisessig und 150 ml Tetrahydrofuran wurde 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Zugabe von 0.116 g (0.52 mmol) 95proz. Natriumtriacetoxyborhydrid wurde weitere 2.5 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten. Man befreite im Vakuum vom Lösemittel, verteilte den Rückstand zwischen 20proz. wässeriger Natriumcarbonat-Lösung und Dichlormethan, trocknete die organische Phase über Magnesiumsulfat und dampfte sie ein. Der Rückstand wurde an Kieselgel (30 - 60 μ m) unter Verwendung von FM4 zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Die geeigneten Eluate wurden eingedampft, der Rückstand mit Diethylether verrieben und abgenutscht. Man erhielt 100 mg (24.2 % der Theorie) an farblosen Kristallen.

IR(KBr): 1666, 1620 cm⁻¹ (C=O)

MS: $(M+H)^+ = 828/830/832$ (Br₂) $(M+Na)^+ = 850/852/854$ (Br₂)

Entsprechend wurden erhalten:

(1) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-cyclopropylmethyl-4-piperidinyl)-piperidin (Lfd. Nr. (489)) in einer Ausbeute von 23 % der Theorie.

R_f 0.65 (FM1)

IR(KBr): 1622, 1666 cm⁻¹ (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 798/800/802 (Br_2)$

(2) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochina-zolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[1-(ethoxycarbonylmethyl)-4-piperidinyl]-piperidin (Lfd. Nr. (493)) in einer Ausbeute von 43 % der Theorie.

 $R_f = 0.72 \text{ (FM1)}$

 $IR(KBr): 1620, 1666 cm^{-1} (C=0)$

ESI-MS: $(M+H)^+ = 730/732/734 (Br_2)$

(3) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazclin-3-y1)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(cyclopropylmethyl)-4-piperidinyl]-piperidin (Lfd. Nr. (525)) in einer Ausbeute von 46.5 % der Theorie.

 $R_f = 0.50 \text{ (FM1)}$

IR(KBr): 1622, 1662 cm⁻¹ (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 799/801/803 (Br_2)$

Beispiel 19

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

$$\begin{array}{c|c}
O & (\nearrow R^2 \\
Z & \nearrow A \\
O & NR^3R^4
\end{array}$$

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

1-[N-{[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-y1]-1-piperidiny1]-carbonyl]-3-ethenyl-D,L-phenylalanyl]-4-(hexahydro-1H-1-aze-pinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 532)

- 358 -

Die Mischung aus 200 mg (3 mMol) 1-[3-Brom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenyl-alanyl]-4-(hexahydro-1H-1-azepinyl)-piperidin, 108 mg (0.33 mMol) Vinyl-tributylzinn (ALDRICH No. 27143-8), 50 mg Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium (Merck No. 818193), einer Spur 2,6-Di-tert.-butyl-4-methylphenol und 10 ml wasserfreiem Toluol wurde 5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das erkaltete Reaktionsgemisch wurde über ein Aktivkohlefilter filtriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der verbliebene Rückstand wurde unter Verwendung von anfangs reinem Dichlormethan, dann von Methanol/konz. Ammoniak (9/1 v/v) zum Eluieren säulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt. Die geeigneten Eluate wurden mit tert.-Butyl-methylether gründlich verrieben und abgenutscht. Man erhielt 60 mg (32.6 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom R_f 0.25 (FM1).

 $MS: \qquad M^{+} = 612$

Analog wurden hergestellt (jeweils n=1):

Lfd. Nr.	RCO	z	R²	Α	NR ³ R ⁴	% Aus- beute	MS	Fließ- mittel	R_{f}	IR [cm ⁻¹]
647	N66	CH ₂	AS40	Α0	C8	75	EI: M* = 611	FM1	0.6	(KBr): C=0 1639/1668
648	N66	CH ₂	AS41	A0	C8	56	EI: M ⁺ = 647	FM1	0.7	(KBr): C=0 1639/1668
649	N66	CH ₂	AS42	A0	C8	8	EI: M ⁺ = 648	FM1	0.6	(KBr): C=0 1635/1668
650	N66	CH ₂	AS43	A0	C8	11	EI: M ⁺ = 654	FM1	0.6	(KBr): C=0 1635/1666
651	N66	CH ₂	AS44	Α0	C8	84	El: M* = 637	FM1	0.6	(KBr): C=0 1633/1664
652	N66	CH ₂	AS45	A0	C8	83	El: M* = 613	FM1	0.6	(KBr): C=0 1637/1667

Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel:

$$R$$
 O
 O
 A
 A
 A
 A
 CH_3

(R,S)-1-[4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-(ethoxycarbonyl)-2-[[1-methyl-1H-indol-3-yl]methyl]-1,4-dioxobutyl]-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 599)

Hergestellt analog Beispiel 1 aus (R,S)-4-[4-(3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]-2-(ethoxycarbonyl)-2-[[1-methyl-1H-indol-3-yl]methyl]-4-oxobutansäure, <math>4-(4-Methyl-1-piperazinyl)piperidin und TBTU in einer Ausbeute von 10 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz vom $R_1=0.2$ (Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 90/10/1 v/v/v).

IR(KBr): 1722, 1662, 1637 cm⁻¹ (C=O) MS: M^+ = 711

Entsprechend erhielt man aus $(R,S)-4-\{4-(1,3-\text{Dihydro}-4-\text{phenyl-}2(2H)-\text{oxoimidazol-}1-\text{yl})-1-\text{piperidinyl}\}-2-(\text{ethoxycarbonyl})-2-[[1-\text{methyl-}1H-\text{indol-}3-\text{yl}]\text{methyl}]-4-\text{oxobutansäure}, 4-(4-\text{Methyl-}1-\text{piperazinyl})\text{piperidin und TBTU das } (R,S)-1-[4-[4-(Amino-carbonylamino)-1-piperidinvl]-2-(\text{ethoxycarbonyl})-2-[[1-\text{methyl-}1H-\text{indol-}3-\text{yl}]\text{methyl}]-1,4-\text{dioxobutyl}]-4-(4-\text{methyl-}1-\text{pipe-}2inyl)-piperidin (Lfd. Nr. 601) in einer Ausbeute von 20 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz vom <math>R_f=0.25$ (Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 90/10/1 v/v/v).

ESI-MS: $(M+H)^{+} = 624$ $(M+Na)^{+} = 646$ $(M+H+Na)^{+} = 323.8$

ERSATZBLATT (REGEL 26)

1-[3,5-Dibrom-N-{[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl}-D-tyrosyl]-4-(hydroxycarbonyl)-piperidin (Lfd. Nr. 211)

Hergestellt analog Beispiel A38 aus 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-y1)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(ethoxycarbonyl)-piperidin und wässeriger Lithium-hydroxid-Lösung in einer Ausbeute von 79 <math>% der Theorie. Farblose, amorphe Substanz vom R_6 0.54 (Essigsäureethylester/Methanol/Eisessig 9/1/0.3 $\pi/v/v$).

IR(KBr): 1691.5, 1622.0 cm⁻¹ (C=O) ESI-MS: $(M-H)^{-} = 690/2/4 (Br_2)$

Beispiel 22

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-piperidinyl)-piperazin (Lfd. Nr. 214)

Hergestellt analog Beispiel A24 aus 3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosin, 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-4-(1-piperazinyl)-piperidin und TBTU sowie anschließende Umsetzung des erhaltenen Zwischenprodukts mit Trifluoressigsäure entsprechend Beispiel A1b) in einer Ausbeute von 4.2 % der Theorie. Farblose, amorphe Substanz vom R_f 0.25 (FM1).

IR(KBr): 1624.0 cm⁻¹ (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 732/4/6 (Br_2)$

(R) -1-[2-[N-[[4-(1,3-Dihydro-2(2H)-exobenzimidazel-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-N-methylamino]-3-(3,5-dibrom-4-hydroxyphenyl)-propyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 219)

a) 1-(Chlorcarbonyl)-4-(1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-piperidin

Zur Lösung von 3.0 g (13.8 mMol) 4-(1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)piperidin und 2.7 ml (15 mMol) DIEA in 100 ml Toluol tropfte man unter äußerer Kühlung mit Eiswasser die Lösung von 1.8 ml (14.9 mMol) Diphosgen in 15 ml Toluol und hielt anschließend noch 17 Stunden bei Zimmertemperatur. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Petrolether gründlich gewaschen und anschließend in 50 ml Dichlormethan gelöst. Die erhaltene Lösung wurde zweimal mit je 50 ml 7proz. wässeriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt 3.0 g (78 der Theorie) einer farblosen Substanz vom Rf 0.25 (Dichlormethan / Aceton 9/1 v/v), die ohne Reinigung weiterverarbeitet wurde.

b) (R)-1-[3-(3,5-Dibrom-4-hydroxyphenyl)-2-(N-methylamino)-propyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin

Zu der Suspension von 2.3 g (60 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran tropfte man unter Rühren und bei Zimmertemperatur die Lösung von 11.0 g (18.66 mMol) 1- [3,5-Dibrom-N-(1,1-dimethylethoxycarbonyl)-D-tyrosyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Man rührte noch 15 Minuten bei Zimmertemperatur und kochte anschließend 3 Stunden unter Rückfluß. Die erkaltete Mischung wurde mit 3 ml 20proz. wässeriger Ammoniumchlorid-Lösung versetzt, dann mit Magnesiumsulfat getrocknet. Man filtrierte, wusch den Filterkuchen mit insgesamt 300 ml einer Essigsäureethylester-Methanol-Mischung (1/1 v/v) und dampfte die vereinigten Filtrate im Vakuum ein. Der Rückstand wurde an

Kieselgel unter Verwendung von Essigsäureethylester / Methanol (8/2 v/v) zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Aus den geeigneten Fraktionen isolierte man 1. 2.9 g (31 % der Theorie) einer farblosen Substanz vom R_{\pm} 0.13 (Fließmittel: Methanol), die als 1-(3,5-Dibrom-N-methyl-D-tyrosyl)-4-(1-piperidinyl)piperidin identifiziert wurde:

IR(KBr): $1668.3 \text{ cm}^{-1} \text{ (C=O)}$ MS: $M^{+} = 501/3/5 \text{ (Br}_{2})$

und

2. 1.8 g (20 % der Theorie) einer farblosen Substanz vom R_1 0.05 (Fließmittel: Methanol), die als die gesuchte Verbindung identifiziert wurde:

ESI-MS: $(M+H)^+ = 488/490/492 (Br_2)$ $(M+2H)^{++} = 244/245/246.5 (Br_2)$

c) (R) = 1 - [2 - (N - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - 1 - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - 1 - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - 1 - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - 1 - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - 1 - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - 1 - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - 1 - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - 1 - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - 1 - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - 1 - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - 1 - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - 1 - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - 1 - yl)] - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - yl)] - [4 - (1, 3 - Dihydro - 2(2H) - oxobenzimidazol - yl)] - [piperidinyl]carbonyl]-N-methylamino]-3-(3,5-dibrom-4-hydroxyphenyl)-propyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 219) Zu der Mischung von 0.9 g (1.84 mMol) (R)-1-[3-(3,5-Dibrom-4hydroxyphenvl)-2-(N-methylamino)-propyl]-4-(1-piperidinyl)piperidin und 0.65 ml (3.7 mMol) DIEA in einem Gemisch aus 50 ml Tetrahydrofuran und 20 ml Dimethylformamid tropfte man die Lösung von 0.57 g (2.02 mMol) 1-(Chlorcarbonyl)-4-(1,3dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl:-piperidin in 30 ml Dimethylformamid. Man ließ über Nacht bei Zimmertemperatur rühren und dampfte dann den Ansatz im Vakuum ein. Der Rückstand wurde mit 300 ml eines Tetrahydrofuran-Essigsäureethylester-Gemischs (1/1 v/v) behandelt und die entstandene Lösung mit zweimal je 100 ml einer gesättigten wässerigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. der Rückstand wurde an Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan/ Methanol (8.5/1.5 v/v) zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Aus den geeigneten Fraktionen isolierte man 390 mg (29 % der Theorie)

- 363 -

einer farblosen Substanz vom R_f 0.46 (Dichlormethan/Cyclohexan/Methanol/konz. Ammoniak 75/15/15/2 v/v/v/v).

IR(KBr): 1695.3, 1624.0 cm⁻¹ (C=O) ESI-MS: $(M+H)^+ = 731/3/5$ (Br₂)

Beispiel 24

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[5-[(4-morpholinyl)carbonyl]-1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazcl-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 223)

Zur Lösung von 400 mg (0.5 mMol) 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-5-(hydroxycarbonyl)-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gab man bei Zimmertemperatur 100 mg (0.6 mMol) N,N'-Carbonyldiimidazol, erwärmte anschließend 30 Minuten auf 50 °C und gab dann 90 mg (1 mMol) Morpholin zu. Nach zweistündigem Erwärmen auf 50 bis 60 °C wurde das Lösemittel im Vakuum entfernt und der Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel (30 - 60 µm) unter Verwendung von anfangs Dichlormethan, dann Dichlormethan/Methanol 9/1 (v/v), zuletzt von Dichlormethan / Methanol/konz. Amoniak 9/1/0.2 (v/v/v) als Eluentien gereinigt. Aus den geeigneten Eluaten erhielt man 250 mg (60 % der Theorie) einer amorphen, farblosen Substanz.

IR(KBr): 1712.7, 1625.9 cm⁻¹ (C=O) ESI-MS: $(M+H)^+ = 838/840/842$ (Br₂)

 $(M+2H)^{++} = 419/420/421.5 (Br_2)$

Entsprechend erhielt man:

Aus 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(1,3-dihydro-5-(hydroxycarbonyl)-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin, 1-Methylpiperazin und N,N'-Carbonyldiimidazol das <math>1-[3,5-Dibrom-N-[[4-[5-[(4-methyl-1-piperazinyl)-carbonyl]-1,3-dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-pyridinyl)-piperidin (Lfd.

WO 98/11128 PCT/EP97/04862 - 364 -

Nr. 224) in einer Ausbeute von 52 der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

IR(KBr): 1710.8, 1625.9 cm⁻¹ (C=O) ESI-MS: $(M+H)^+ = 851/853/855 (Br_2)$ $(M+2H)^{++} = 426/427/428 (Br_2)$

Beispiel 25

1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[1-(carboxy-methyl)-4-piperidinyl]-piperidin (Lfd. Nr. 494)

Hergestellt analog Beispiel A37, jedoch unter Verwendung von Tetrahydrofuran an Stelle von Methanol, aus 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-[1-(ethoxycarbonyl-methyl)-4-piperidinyl]-piperidin durch Einwirkung von wässeriger Lithiumhydroxid-Lösung in einer Ausbeute von 51 der Theorie. Farblose, amorphe Substanz.

ESI-MS: $(M-H)^{+} = 800/802/804 (Br_2)$ $(M+H)^{+} = 802/804/806 (Br_2)$ $(M+Na)^{+} = 824/826/828 (Br_2)$

Beispiel 26

1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(hydroxycarbonylmethyl)-4-piperidinyl]-piperidin (Lfd. Nr. 526)

Hergestellt analog Beispiel 18 aus 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-(4-piperidinyl)-piperidin, Glyoxylsäureethylester und Natriumtriacetoxyborhydrid sowie anschließende Verseifung des als Zwischenprodukt erhaltenen, aber nicht charakterisierten 1-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-4-[1-(ethoxycarbonyl-methyl)-4-piperidinyl]-piperidins mit Natronlauge entsprechend Beispiel A55. Man erhielt die farblose, amorphe Substanz in einer Ausbeute von 35 % der Theorie.

- 365 -

IR(KBr): 1625.9 breit cm⁻¹ (C=O)

ESI-MS: $(M+H)^+ = 803/805/807 (Br_2)$

 $(M+Na)^+ = 825/827/829 (Br_2)$

Beispiel 27

1-[4-Amino-N-[(4-amino-1-piperidinyl)carbonyl]-3,5-dibrom-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4-piperidinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 564)

Zu dem Gemisch aus 930 mg (1.48 mMol) 1-[4-Amino-3,5-dibrom-N-[(4-oxo-1-piperidinyl)carbonyl]-D-phenylalanyl]-4-(1-methyl-4piperidinyl)-piperidin, 1143 mg (14.8 mMol) Ammoniumacetat (Merck No. 1115) und 30 ml wasserfreiem Methanol gab man unter Rühren und bei Zimmertemperatur 653 mg (10.4 mMol) 95proz. Natriumcyanoborhydrid (Aldrich 15.615-9) und rührte anschließend über Nacht. Der Ansatz wurde mit konz. Salzsäure auf einen pH ≤ 2 eingestellt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und mit 40proz. Natronlauge alkalisch gestellt. Man extrahierte erschöpfend mit Dichlormethan, trocknete die vereinigten Extrakte über Natriumsulfat und dampfte sie im Vakuum ein. Der Rückstand wurde an 100 q Kieselgel (Amicon, 35 - 70 μ m) unter Verwendung von Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak (60/40/5 v/v/v) zum Eluieren säulenchromatographisch gereinigt. Aus den geeigneten Fraktionen isolierte man 250 mg (27 % der Theorie) der gesuchten Substanz als farbloses, amorphes Produkt vom Rf 0.15 (Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak 50/50/0.5 v/v/v).

 $IR(KBr): 1618 \text{ breit cm}^{-1} (C=0)$

ESI-MS: $(M+H)^+ = 627/629/631 (Br_2)$

 $(M+Na)^+ = 649/651/653 (Br_2)$

 $(M+2H)^{++} = 314/315/316 (Br₂)$

Beispiel 29

carbonyl]-3-(1H-tetrazol-5-yl)-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin (Lfd. Nr. 632)

Zu der Lösung von 1.6 g (2.68 mMol) 1-[3-Cyan-N-[[4-[3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]carbonyl]-D,L-phenylalanyl]-4-(1-piperidinyl)-piperidin in 400 ml Toluol gab man 8.5 g (35 mMol) Tributylzinn(IV)-azid (Synthesis 1976, 330) und kochte die Mischung 4 Tage lang unter Rückfluß. Der nach dem Vertreiben des Lösemittels verbleibende Rückstand wurde mit Essigsäureethylester verrührt, der entstandene Niederschlag abgenutscht und unter Verwendung von FM1 als Eluens an Kieselgel säulenchromatographisch gereinigt. Nach üblicher weiterer Aufarbeitung erhielt man 400 mg (24 % der Theorie) an farblosen Kristallen vom Rf 0.2 (FM1).

1-[N-[4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl]-

IR(KBr): $1653 \text{ cm}^{-1} \text{ (C=O)}$ ESI-MS: $(M+H)^{+} = 641$ $(M+Na)^{+} = 663$

- 367 -

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung pharmazeutischer Anwendungsformen. die als Wirkstoff eine beliebige Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten:

Beispiel I

Kapseln zur Pulverinhalation mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Kapsel zur Pulverinhalation enthält:

Wirkstoff	1.0	mg
Milchzucker	20.0	mg
Hartgelatinekapseln	50.0	mg
	71.0	mg

<u>Herstellungsverfahren:</u>

Der Wirkstoff wird auf die für Inhalativa erforderliche Korngröße gemahlen. Der gemahlene Wirkstoff wird mit dem Milchzucker homogen gemischt. Die Mischung wird in Hartgelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel II

Inhalationslösung für Respimat mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0	mg
Benzalkoniumchlorid	0.002	mg
Dinatriumedetat	0.0075	mg
Wasser gereinigt ad	15.0	μ 1

<u>Herstellungsverfahren:</u>

Der Wirkstoff und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst und in Respimat -Kartuschen abgefüllt.

Beispiel III

Inhalationslösung für Vernebler mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Fläschchen enthält:

Wirkstoff	0.1	g
Natriumchlorid	0.18	g
Benzalkoniumchlorid	0.002	g
Wasser gereinigt ad	20.0	ml

<u>Herstellungsverfahren:</u>

Wirkstoff. Natriumchlorid und Benzalkoniumchlorid werden in Wasser gelöst.

Beispiel IV

Treibgas-Dosieraerosol mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

1 Hub enthält:

Wirkstoff	1.0	mg
Lecithin	0.1	%
Treibgas ad	50.0	μ l

<u>Herstellungsverfahren:</u>

Der mikronisierte Wirkstoff wird in dem Gemisch aus Lecithin und Treibgas homogen suspendiert. Die Suspension wird in einen Druckbehälter mit Dosierventil abgefüllt.

Beispiel V

Nasalspray mit 1 mg Wirkstoff

Zusammensetzung:

Wirkstoff	1.0	mg
Natriumchlorid	0.9	mg
Benzalkoniumchlorid	0.025	mg

ERSATZBLATT (REGEL 26)

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

- 369 -

Dinatriumedetat 0.05 mg Wasser gereinigt ad 0.1 ml

<u>Herstellungsverfahren:</u>

Der Wirkstoff und die Hilfsstoffe werden in Wasser gelöst und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel VI

Injektionslösung mit 5 mg Wirksubstanz pro 5 ml

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	5	mg
Glucose	250	mg
Human-Serum-Albumin	10	mg
Glykofurol	250	mg
Wasser für Injektionszwecke ad	5	ml

<u>Herstellung</u>:

Glykofurol und Glucose in Wasser für Injektionszwecke auflösen (WfI); Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit WfI auf Ansatzvolumen auffüllen; unter Stickstoff-Begasung in Ampullen abfüllen.

Beispiel VII

Injektionslösung mit 100 mg Wirksubstanz pro 20 ml

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	100	$\mathfrak{m}\mathfrak{g}$
Monokaliumdihydrogenphosphat = KH_2PO_4	12	mg
Dinatriumhydrogenphosphat = $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$	2	mg
Natriumchlorid	180	mg
Human-Serum-Albumin	50	mg
Polysorbat 80	20	mg
Wasser für Injektionszwecke ad	20	ml

<u>Herstellung:</u>

ERSATZBLATT (REGEL 26)

Polysorbat 80, Natriumchlorid, Monokaliumdihydrogenphosphat und Dinatriumhydrogenphosphat in Wasser für Injektionszwecke (WfI) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit WfI auf Ansatzvolumen auffüllen; in Ampullen abfüllen.

Beispiel VIII

Lyophilisat mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz 10 mg Mannit 300 mg Human-Serum-Albumin 20 mg

<u>Herstellung:</u>

Mannit in Wasser für Injektionszwecke (WfI) auflösen; Human-Serum-Albumin zugeben; Wirkstoff unter Erwärmen auflösen; mit WfI auf Ansatzvolumen auffüllen; in Vials abfüllen; gefriertrocknen.

Lösungsmittel für Lyophilisat:

Polysorbat 80 = Tween 80 20 mg

Mannit 200 mg

Wasser für Injektionszwecke ad 10 ml

<u>Herstellung:</u>

Polysorbat 80 und Mannit in Wasser für Injektionszwecke (WfI) auflösen; in Ampullen abfüllen.

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

Beispiel IX

Tabletten mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz 20 mg
Lactose 120 mg
Maisstärke 40 mg
Magnesiumstearat 2 mg
Povidon K 25 18 mg

Herstellung:

Wirksubstanz, Lactose und Maisstärke homogen mischen; mit einer wässerigen Lösung von Povidon granulieren; mit Magnesiumstearat mischen; auf einer Tablettenpresse abpressen; Tablettengewicht 200 mg.

Beispiel X

Kapseln mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz 20 mg
Maisstärke 80 mg
Kieselsäure. hochdispers 5 mg
Magnesiumstearat 2.5 mg

<u>Herstellung:</u>

Wirksubstanz, Maisstärke und Kieselsäure homogen mischen; mit Magnesiumstearat mischen; Mischung auf einer Kapselfüllmaschine in Hartgelatine-Kapseln Grösse 3 abfüllen. WO 98/11128 PCT/EP97/04862 - 372 -

Beispiel XI

Zäpfchen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz 50 mg Hartfett (Adeps solidus) q.s. ad 1700 mg

<u>Herstellung:</u>

Hartfett bei ca. 38°C aufschmelzen; gemahlene Wirksubstanz im geschmolzenen Hartfett homogen dispergieren; nach Abkühlen auf ca. 35°C in vorgekühlte Formen ausgiessen.

Beispiel XII

Wäßrige Lösung für die nasale Applikation mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	10.0	mg
Salzsäure in der zur Bildung eines		
neutralen Salzes erforderlichen Menge		
Parahydroxybenzoesäuremethylester (PHB)	0.01	mg
Parahydroxybenzoesäurepropylester (PHB)	0.005	mg
Wasser gereinigt ad	1.0	ml

<u>Herstellung:</u>

Der Wirkstoff wird in gereinigtem Wasser aufgelöst; Salsäure wird zugegeben, bis die Lösung klar wird; PHB-Methyl- und Propylester werden zugegeben; die Lösung wird mit gereinigtem Wasser auf Ansatzvolumen aufgefüllt; die Lösung wird sterilfiltriert und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel XIII

Wäßrige Lösung für die nasale Applikation mit 5 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

	-	3/3	-
Wirksubstanz		5	mg
1,2-Propandiol		300	mg
Hydroxyethylcellulose		5	mg
Sorbinsäure		1	mg
Wasser gereinigt ad		1	ml

<u>Herstellung:</u>

Der Wirkstoff wird in 1,2-Propandiol gelöst; eine Hydroxyethylcellulose-Lösung in gereinigtem Wasser enthaltend Sorbinsäure wird hergestellt und zur Wirkstoff-Lösung gegeben; die Lösung wird sterilfiltriert und in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel XIV

Wäßrige Lösung für die intravenöse Applikation mit 5 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	5	mg
1,2-Propandiol	300	mg
Mannit	50	mg
Wasser für Injektionszwecke (WfI) ad	1	ml

Herstellung:

Der Wirkstoff wird in 1,2-Propandiol gelöst; die Lösung wird mit WfI auf annähernd Ansatzvolumen aufgefüllt; das Mannit wird zugegeben und mit WfI auf Ansatzvolumen aufgefüllt; die Lösung wird sterilfiltriert, in Einzelbehältnisse abgefüllt und autoklaviert.

Beispiel XV

Liposomale Formulierung für die intravenöse Injektion mit 7.5 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz 7.5 mg

- 374 -

Ei-lecithin, z.B. Lipoid E 80	100.0 m g
Cholesterol	50.0 mg
Glycerin	50.0 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	1.0 ml

<u>Herstellung:</u>

Der Wirkstoff wird in einer Mischung aus Lecithin und Cholesterol gelöst; die Lösung wird zu einer Mischung aus Glycerin und WfI gegeben und mittels Hochdruck-Homogenisation oder Microfluidizer-Technik homogenisiert; die so erhaltene liposomale Formulierung wird unter aseptischen Bedingungen in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

Beispiel XVI

Suspension für die nasale Applikation mit 20 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	20.0	mg
Carboxymethylcellulose (CMC)	20.0	mg
Natriummonohydrogenphosphat/Natrium-		
dihydrogenphosphat-Puffer pH 6.8	•	q.s.
Natriumchlorid	8.0	mg
Parahydroxybenzoesäuremethylester	0.01	mg
Parahydroxybenzoesäurepropylester	0.003	mg
Wasser gereinigt ad	1.0	ml

<u>Herstellung:</u>

Der Wirkstoff wird in einer wässrigen CMC-Lösung suspendiert; die anderen Bestandteile werden nacheinander zur Suspension gegeben und die Suspension mit gereinigtem Wasser auf Ansatzvolumen aufgefüllt.

PCT/EP97/04862

Beispiel XVII

Wässrige Lösung für die subcutane Applikation mit 10 mg Wirksubstanz

- 375 -

Zusammensetzung:

9		
Wirksubstanz	10.0	mg
Natriummonohydrogenphosphat/Natrium-		
dihydrogenphosphat-Puffer q.s. ad pH	7.0	
Natriumchlorid	4.0	mg
Wasser für Injektionszwecke ad	0.5	ml

<u>Herstellung:</u>

Der Wirkstoff wird in der Phosphatpufferlösung gelöst, nach Zugabe des Kochsalz wird mit Wasser auf Ansatzvolumen aufgefüllt. Die Lösung wird sterilfiltriert und nach Abfüllung in ein entsprechendes Behältnis autoklaviert.

Beispiel XVIII

Wässrige Suspension für die subcutane Applikation mit 5 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

Wirksubstanz	5.0	mg
Polysorbat 80	0.5	mg
Wasser für Injektionszwecke	0.5	ml

<u>Herstellung:</u>

Der Wirkstoff wird in der Polysorbat 80-Lösung suspendiert und mittels geeigneter Dispiergiertechnik (z.B. Naßmahlung, Hochdruckhomogenisation, Mikrofluidisierung etc.) auf eine Teilchengröße von ca. 1 μm zerkleinert. Die Suspension wird unter aseptischen Bedingungen in ein entsprechendes Behältnis abgefüllt.

<u>Patentansprüche</u>

1. Abgewandelte Aminosäuren der allgemeinen Formel

$$\begin{array}{c|c}
R^{2} \\
(CH_{2})_{n} \\
(C=O)_{m} \\
R \\
Z \\
R^{11} \\
X \\
R^{4}
\end{array}$$
(I),

in der

R eine unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, die in $\omega\text{-Stellung}$

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Biphenylyl-Gruppe,

durch eine 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazopyridinyl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazol-1yl- oder 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-Gruppe, wobei die beiden letztgenannten Gruppen jeweils in 4- und/oder 5-Stellung oder in 5- und/oder 6-Stellung durch niedere geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen, durch Phenyl-,

- 377 -

PCT/EP97/04862

Biphenylyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methyl-imidazolyl-Gruppen mono- oder disubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoffatom ein
Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom
enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch
eine Alkylgruppe substituiert sein kann,

oder durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann,

wobei sowohl an die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylmethylgruppe substituierte unverzweigte Alkylaminogruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Biphenylyl-Gruppe,

durch eine 1H-Indol-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)- - 378 -

Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 3,4-Dihydro-5-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-6-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- oder 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-Gruppe,

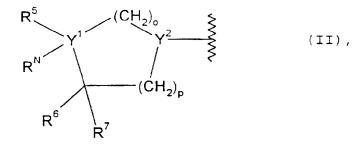
durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoff- ein
Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom
enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch
eine Alkylgruppe substituiert sein kann, oder

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann, wobei sowohl an die
5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen
monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte
Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein
kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen
Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

wobei die vorstehend für die Substitution der Alkyl- und Alkylaminogruppen in ω -Stellung genannten Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylyl-Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hydrierten mono- und bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch

Alkylgruppen, Cvcloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1H-azepin-1-yl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylaminound Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können,

oder den Rest der Formel



in dem

p die Zahlen 1 oder 2,

o die Zahlen 2 oder 3 oder, sofern Y^1 und Y^2 nicht gleichzeitig Stickstoffatome sind, auch die Zahl 1,

 Y^1 das Stickstoffatom, sofern R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, oder das Kohlenstoffatom,

Y² das Stickstoffatom oder die Gruppe >CH-,

 R^5 ein freies Elektronenpaar, wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, oder, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, das Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die Hydroxy-, Cyan-, Aminocarbonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Phenylmethyl- oder Phenylgruppe,

 ${\tt R}^6$ das Wasserstoffatom oder, sofern Y 1 kein Stickstoffatom ist, auch zusammen mit ${\tt R}^5$ eine zusätzliche Bindung,

 ${\bf R}^7$ das Wasserstoffatom oder, sofern ${\bf Y}^1$ kein Stickstoffatom ist und ${\bf R}^5$ und ${\bf R}^6$ zusammen eine zusätzliche Bindung darstellen, auch zusammen mit ${\bf R}^N$ die 1,4-Butadienylengruppe,

 $R^{\mbox{\scriptsize N}}$ das Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die in $\omega\text{-Stellung}$

durch eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Piperidinyl-,
Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Hexahydro-1H-1-azepinyl-,
Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Acetylamino-, Cyan-,
Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-Gruppe
oder durch Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinyl-Gruppen
mono- oder disubstituiert sein kann, wobei diese
Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl-, Pyridinyl-, Cyan-, Amino-, Benzoylamino-, Amino-carbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Phenylal-koxycarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylami-no-, Dialkylaminocarbonylamino-, N-(Aminocarbonyl)-N-alkyl-amino-, N-(Alkylaminocarbonyl)-N-alkylamino-, N-(Alkylamino-

nocarbonyl) -N-phenylamino-, Phenylamino-carbonylamino-, [Phenyl (alkylamino)] carbonylamino-, N-(Phenylaminocarbonyl) -N-alkylamino-, N-(Phenylaminocarbonyl) -N-phenylamino-, Benzoylaminocarbonylamino-, Phenylalkylaminocarbonylamino-, Pyridinylaminocarbonylamino-, N-(Aminocarbonyl) -N-phenylamino-, N-(Alkylaminocarbonyl) -N-phenylamino-, N-(Aminocarbonyl) amino-, N-(Pyridinyl) -N-(aminocarbonyl) amino-, N-(Pyridinyl) -N-(alkylaminocarbonyl) amino-, Phenylamino-, Pyridinylamino-, 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl- oder Diazinylamino-Gruppe,

einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaza- oder S,S-Dioxido-thiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sein und

ein oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten können,

an einem der Stickstoffatome durch eine Alkyl-, Alkanoyl-, Aroyl-, Hydroxycarbonylalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Phenylalkoxycarbonylalkyl-, Phenylmethyl- oder Phenylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenylyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpy-razolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolyl-Gruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und wobei an die vorstehend erwähnten Heterocyclen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome zusätzlich eine Alkylengruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen angefügt oder eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thiophen-, Furan-, Thiazol-, Pyrrol-, N-Methyl-pyrrol-, Chinolin-, Imidazol-oder N-Methyl-imidazol-Ring kondensiert sein kann,

oder, sofern Y 1 kein Stickstoffatom ist und R 5 und R 6 zusammen eine zusätzliche Bindung darstellen, R N zusammen mit R 7 auch die 1,4-Butadienylengruppe,

oder, sofern Y¹ ein Kohlenstoffatom darstellt, RN zusammen mit R⁵ unter Einschluß von Y¹ auch eine Carbonylgruppe oder einen gesättigten oder einfach ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen 1,3-Diaza-Heterocyclus, der gegebenenfalls ein oder zwei Carbonylgruppen im Ring enthalten und, falls er ungesättigt ist, an der Doppelbindung auch benzokondensiert und an einem der Stickstoffatome durch eine Methyl-, Aminocarbonyl-, Hydroxycarbonylalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Phenylalkoxycarbonylalkyl-, Phenylmethyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann,

wobei die in den unter R⁵, R⁷ und R^N erwähnten Resten enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl-oder 1-Methylimidazolyl-Gruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoal-

WO 98/11128

kyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzovlamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Hydroxyalkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl) carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl) carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkylaminocarbonylamino-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylaminocarbonylamino- und Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können

und die in den vorstehend erwähnten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nicht anders angegeben wurde, 1 bis 5 Kohlenstoffatome enthalten können,

darstellen,

- X das Sauerstoffatom oder 2 Wasserstoffatome,
- Z die Methylengruppe oder die Gruppe -NR¹-, in der

 ${\tt R}^1$ das Wasserstoffatom, eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe darstellt,

 R^{11} das Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder die Phenylmethylgruppe,

n die Zahlen 1 oder 2 oder, sofern m die Zahl 1 ist, auch die Zahl 0,

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

m die Zahlen 0 oder 1,

R² eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl-, 1H-Indol-3-yl-, 1-Methyl-1H-indol-3-yl-, 1-Formyl-1H-indol-3-yl-, 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-1H-indol-3-yl, 4-Imidazolyl-, 1-Methyl-4-imidazolyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, Thiazolyl-, 1H-Indazol-3-yl-, 1-Methyl-1H-indazol-3-yl-, Benzo[b]fur-3-yl-, Benzo[b]thien-3-yl, Pyridinyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenylalkylgruppen, Alkenyl-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Dialkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkoxy-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Methylsulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Tetrazolyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Thiazolyl-, Furyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyloder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino- und Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können,

A eine Bindung oder den über die -CX-Gruppe mit der NR^3R^4 -Gruppe verknüpften zweiwertigen Rest der Formel

PCT/EP97/04862

in dem

 R^8 und R^9 zusammen eine n-Propylengruppe oder

 \mathbb{R}^8 das Wasserstoffatom, einen Alkyl- oder Phenylalkylrest und

R9 das Wasserstoffatom oder eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die, wenn sie unverzweigt ist, in ω -Stellung durch eine Hydroxy-, Mercapto-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Azetidinyl-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, Hexahydro-1-azepinyl-, Methylthio-, Hydroxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminoiminomethylamino-, Aminocarbonylamino-, Phenyl-, 1H-Indol-3-yl-, 1-Methyl-1H-indol-3-yl-, 1-Formyl-1H-indol-3-yl-, 4-Imidazolyl-, 1-Methyl-4-imidazolyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Pyridinylgruppe substituiert sein kann. wobei die genannten Heterocyclen, Phenyl- und Naphthylgruppen ihrerseits im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chloroder Bromatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituyiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und wobei die in den für R⁹ genannten Gruppen enthaltenen Hydroxy-, Mercapto-, Amino-, Guanidino-, Indolyl- und Imidazolylgruppen mit den aus der Peptidchemie geläufigen Schutzresten substituiert sein können, vorzugsweise mit der

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

Acetyl-, Benzyloxycarbonyl- oder tert.Butyloxycarbonyl-Gruppe, darstellen,

R³ das Wasserstoffatom,

eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Amino-carbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, Hexahydro-1H-1-azepinyl-, [Bis-(2-hydroxyethyl)]amino-, 4-Alkyl-1-piperazinyl- oder 4-(ω -Hydroxyalkyl)-1-piperazinyl Gruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Trifluor-methyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyan-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethoxy-, Trifluor-methylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethyl-sulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

 \mathbb{R}^4 das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder

 ${\bf R}^3$ und ${\bf R}^4$ zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel

$$R^{12}$$
 $(CH_2)_q$
 $(CH_2)_q$
 R^{10}
 (IV)

in dem

 Y^3 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^{12} ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom

r die Zahlen 0, 1 oder 2,

q die Zahlen 0, 1 oder 2,

R¹⁰ das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Cycloalkylaminocarbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonylalkyl-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxyalkyl- oder Carboxy-Gruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonyl-Gruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyan-, Carboxy-, Carbalkoxy-, Carboxyalkyl-, Carbalkoxy-alkyl-, Alkanoyl-, ω -(Dialkylamino)alkanoyl-, ω -(Dialkyl-amino)alkyl-, ω -(Carboxy)-alkanoyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

ERSATZBLATT (REGEL 26)

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

eine über ein Stickstoffatom gebundene 1,3-Dihydro-2-oxo-2H-imidazolyl-, 2,4(1H,3H)-Dioxopyrimidinyl- oder 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrimidinyl-Gruppe, die jeweils durch eine Phenylgruppe substituiert sein können oder die an der Doppelbindung mit einem Benzol-, Pyridin- oder Diazin-Ring kondensiert sein können,

- 388 -

eine 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-Gruppe,

eine 4- bis 10-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza- oder Diazacycloalkylgruppe, oder eine 6- bis 10-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind und

durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkanoyl-, Dialkylamino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Carboxyalkanoyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls alkylsubstituierte Cycloalkylcarbonyl-, Azacycloalkylcarbonyl-, Diazacycloalkylcarbonyl- oder Oxazacycloalkylcarbonylgruppe substituiert sein können,

wobei die in diesen Substituenten enthaltenen alicyclischen Teile 3 bis 10 Ringglieder und die heteroalicyclischen Teile jeweils 4 bis 10 Ringglieder umfassen und

die vorstehend genannten Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-,

ERSATZBLATT (REGEL 26)

Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminomethyl-, Cyan-, Carboxy-, Carbalkoxy-, Carboxyalkyl-, Carbalkoxyalkyl-, Alkanoyl-, ω-(Dialkylami-no)alkanoyl-, ω-(Carboxy)alkanoyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

PCT/EP97/04862

 R^{10} zusammen mit R^{12} und Y^3 einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH- oder -N(Alkyl) - ersetzt sein kann,

wobei ein an ein Stickstoffatom innerhalb der Gruppe R¹⁰ gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann,

R¹² ein Wasserstoffatom,

einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei ein unverzweigter Alkylrest in ω-Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Morpholinyl- oder Hexahydro-1H-1-azepinyl-Gruppe substituiert sein kann,

eine Alkoxycarbonyl-, die Cyan- oder Aminocarbonylgruppe oder ein freies Elektronenpaar, wenn \mathbf{Y}^3 ein Stickstoffatom darstellt, und

R¹³ und R¹⁴ jeweils ein Wasserstoffatom oder,

sofern Y^3 ein Kohlenstoffatom ist, R^{12} zusammen mit R^{14} auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, wobei R^{10} wie

vorstehend erwähnt definiert ist und \mathbb{R}^{13} ein Wasserstoffatom darstellt, oder,

sofern Y^3 ein Kohlenstoffatom ist, R^{12} zusammen mit R^{14} auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und R^{10} zusammen mit R^{13} und der eingeschlossenen Doppelbindung einen partiell hydrierten oder aromatischen fünf- bis siebengliedrigen, mono- oder bicyclischen Carbocyclus oder Heterocyclus darstellen,

bedeuten,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkyl-gruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen können,

alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Cycloalkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 5 bis 10 Kohlenstoffatome umfassen können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Abgewandelte Aminosäuren der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen die Aminosäure-Partialstruktur der Formel

$$\begin{array}{c|c}
R^2 \\
(CH_2)_n \\
\downarrow \\
R^1 R^{11} X
\end{array}$$
(V)

D- bzw. (R)-konfiguriert und hinsichtlich der im Rest A gegebenenfalls vorhandenen Aminosäure-Partialstruktur der Formel

L- bzw. (S)-konfiguriert ist oder in denen die Partialstruktur der Formel

$$Z = \begin{pmatrix} (CH_2)_n - R^2 \\ (CO)_m \\ R^1 R^{11} X \end{pmatrix}$$
(VI)

räumlich analog der (R)-konfigurierten Partialstruktur der Formel V aufgebaut ist.

3. Abgewandelte Aminosäuren der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2, in der

R eine unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, die in $\omega\text{-Stellung}$

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder (4-Biphenylyl)-Gruppe,

durch eine 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-,
2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-,
3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-

ERSATZBLATT (REGEL 26)

2(1H) -oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H) -oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H) -oxochinazolin-3-yl-, 2(1H) -Oxochinolin-3-yl-, 2(1H) -Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Di-oxido-3(4H) -oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazopyridinyl-, 1,3-Dihydro-2(2H) -oxoimidazo-[4,5-c]chinolin-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazol-1-yl-oder 3,4-Dihydro-2(1H) -oxopyrimidin-3-yl-Gruppe, wobei die beiden letztgenannten Gruppen jeweils in 4- und/oder 5-Stellung oder in 5- und/oder 6-Stellung durch niedere geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen, durch Phenyl-, Bi-phenylyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyr-rolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl- 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimi-dazolyl-Gruppen mono- oder disubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoffatom ein
Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom
enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch
eine Alkylgruppe substituiert sein kann,

oder durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein oder zwei Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann,

wobei sowohl an die 5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

oder eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylmethylgruppe substituierte unverzweigte Alkylaminogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder (4-Biphenylyl)-Gruppe,

durch eine 1H-Indol-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-vl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihvdro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-4phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl, 3,4-Dihydro-5-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-6-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- oder 1,3-Dihydro-2H-2-oxo-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-Gruppe,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoffatom ein
Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom
enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch
eine Alkylgruppe substituiert sein kann,

oder durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann, wobei sowohl an die 5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte

Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaroma-tischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Buta-dienylengruppe gebunden sein können,

wobei die vorstehend für die Substitution der Alkyl- und Alkylaminogruppen in ω -Stellung genannten Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylyl-Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hydrierten mono- und bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1Hazepin-1-yl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino- und Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können,

oder den Rest der Formel

$$\begin{array}{c|c}
R^{5} & (CH_{2})_{o} \\
 & Y^{2} \\
 & R^{6} & R^{7}
\end{array}$$
(III),

ERSATZBLATT (REGEL 26)

- 395 -

in dem

p die Zahlen 1 oder 2,

o die Zahl 2 oder, sofern Y¹ und Y² nicht gleichzeitig Stickstoffatome sind, auch die Zahl 1,

 ${\rm Y}^1$ das Stickstoffatom, sofern ${\rm R}^5$ ein freies Elektronenpaar darstellt, oder das Kohlenstoffatom,

Y² das Stickstoffatom oder die Gruppe >CH-,

 R^5 ein freies Elektronenpaar, wenn Y^1 das Stickstoffatom darstellt, oder, wenn Y^1 das Kohlenstoffatom darstellt, das Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die Hydroxy-, Cyan-, Aminocarbonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Phenylmethyl- oder Phenylgruppe,

 R^6 das Wasserstoffatom oder, sofern Y^1 kein Stickstoffatom ist, auch zusammen mit R^5 eine zusätzliche Bindung,

 ${\bf R}^7$ das Wasserstoffatom oder, sofern ${\bf Y}^1$ kein Stickstoffatom ist und ${\bf R}^5$ und ${\bf R}^6$ zusammen eine zusätzliche Bindung darstellen, auch zusammen mit ${\bf R}^N$ die 1,4-Butadienylengruppe,

 $R^{\rm N}$ das Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die in $\omega\text{-Stellung}$

durch eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Piperidinyl-,
Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Hexahydro-1H-1-azepinyl-,
Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Acetylamino-, Cyan-,
Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-Gruppe

PCT/EP97/04862

monosubstituiert oder durch Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinyl-Gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei diese Substituenten gleich oder verschieden sind,

eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Cyan-, Amino-, Benzoylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkoxycarbonvl-, Phenylalkoxycarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Dialkylaminocarbonylamino-, N-(Aminocarbonyl)-N-alkylamino-, N-(Alkylaminocarbonyl)-N-alkylamino-, N-(Alkylaminocarbonyl)-N-phenylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, [N-Phenyl(alkylamino)]carbonylamino-, N-(Phenylaminocarbonyl)-N-alkylamino-, N-(Phenylaminocarbonyl)-N-phenvlamino-, Benzoylaminocarbonylamino-, Phenylalkylaminocarbonylamino-, Pyridinylaminocarbonylamino-, N-(Aminocarbonyl)-N-phenylamino-, N-(Alkylaminocarbonyl)-N-phenylamino-, N-(Aminocarbonylaminocarbonyl)-Nphenylamino-, N-(Pyridinyl)-N-(aminocarbonyl)amino-, N-(Pyridinyl)-N-(alkylaminocarbonyl)amino-, Phenylamino-, Pyridinylamino-, Diazinylamino- oder 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl- Gruppe,

einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaza- oder S.S-Dioxidothiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sein und

ein oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten können,

an einem der Stickstoffatome durch eine Alkyl-, Alkanoyl-, Aroyl-, Hydroxycarbonylalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Phenylalkoxycarbonylalkyl-, Phenylmethyl- oder Phenylgruppe substituiert sein können,

- 397 -

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe, durch eine Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenylyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolyl-Gruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und wobei an die vorstehend erwähnten Heterocyclen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome zusätzlich eine Alkylengruppe mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen angefügt oder eine olefinische Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten ungesättigten Heterocyclen mit einem Benzol-, Pyridin-, Diazin-, 1,3-Oxazol-, Thiophen-, Furan-, Thia-zol-, Pyrrol-, N-Methyl-pyrrol-, Chinolin-, Imidazol- oder N-Methyl-imidazol-Ring kondensiert sein kann,

oder, sofern Y^1 kein Stickstoffatom ist und R^5 und R^6 zusammen eine zusätzliche Bindung darstellen, R^N zusammen mit R^7 auch die 1,4-Butadienvlengruppe oder,

sofern Y¹ ein Kohlenstoffatom darstellt, R^N zusammen mit R^5 unter Einschluß von Y¹ auch eine Carbonylgruppe oder einen gesättigten oder einfach ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen 1,3-Diaza-Heterocyclus, der benachbart zu einem Stickstoffatom ein oder zwei Carbonylgruppen im Ring enthalten und, falls er ungesättigt ist, an der Doppelbindung auch benzokondensiert und an einem der Stickstoffatome durch eine Methyl-, Aminocarbonyl-, Hydroxycarbonylalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Phenylalkoxycarbonylalkyl-, Pheylmethyl-oder Phenylgruppe substituiert sein kann,

wobei die in den unter R^5 , R^7 und R^N erwähnten Resten enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-,

- 398 -

PCT/EP97/04862

Isoxazolyl-, Pyrazolyl-, 1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyloder 1-Methylimidazolyl-Gruppen sowie benzo-, thieno-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Alkylthio-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Alkylsulfonylamino-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Hydroxyalkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkylaminocarbonylamino-, Alkanovl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und die in den vorstehend erwähnten Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nicht anders angegeben wurde, 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können,

darstellen,

- X das Sauerstoffatom oder 2 Wasserstoffatome,
- Z die Methylengruppe oder die Gruppe -NR¹-, in der

R¹ das Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt,

R¹¹ das Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxycarbonylgruppe mit zusammen 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, - 399 -

PCT/EP97/04862

n die Zahlen 1 oder 2 oder, sofern m die Zahl 1 ist, auch die Zahl 0,

m die Zahlen 0 oder 1,

WO 98/11128

R² eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl-, 1H-Indol-3-yl-, 1-Methyl-1H-indol-3-yl-, 1-Formyl-1H-indol-3-yl-, 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-1H-indol-3-yl-, 4-Imidazolyl-, 1-Methyl-4-imidazolyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, Thiazolyl-, 1H-Indazol-3-yl-, 1-Methyl-1H-indazol-3-yl-, Benzo[b]fur-3-yl-, Benzo[b]thien-3-yl-, Pyridinyl-, Chinolinyl-oder Isochinolinylgruppe,

wobei die genannten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chloroder Bromatome, durch verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenylalkylgruppen, Alkenyl-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Carboxy-, Dialkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkoxy-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Methylsulfonyloxy-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Tetrazolyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Thiazolyl-, Furyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyloder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können.

A eine Bindung oder den über die Carbonylgruppe mit der R^3R^4N -Gruppe der allgemeinen Formel (I) verknüpften zweiwertigen Rest der Formel

- 400 -

in dem

R⁸ und R⁹ zusammen eine n-Propylengruppe oder

 R^8 das Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und

 R^9 das Wasserstoffatom oder eine verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die, wenn sie unverzweigt ist, in $\omega\text{-Stellung}$

durch eine Hydroxy-, Mercapto-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Azetidinyl-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, Hexahydro-1-azepinyl-, Methylthio-, Hydroxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminoiminomethylamino-, Aminocarbonylamino-, Phenyl-, 1H-Indol-3-yl-, 1-Methyl-1Hindol-3-yl-, 1-Formyl-1H-indol-3-yl-, 4-Imidazolyl-, 1-Methyl-4-imidazolyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Pyridinylgruppe substituiert sein kann, wobei die genannten Heterocyclen und Phenylgruppen ihrerseits im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyan-, Trifluorme-thoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei in den für R⁹ genannten Gruppen enthaltene Hydroxy-, Mercapto-, Amino-, Guanidino-, Indolyl- und Imidazolylgruppen mit einem Schutzrest substituiert sein können,

darstellen.

R³ das Wasserstoffatom,

eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in ω-Stellung durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-, 4-Morpholinyl-, Hexahydro-1H-azepin-1-yl-, [Bis-(2-hydroxy-ethyl)]amino-, 4-Methyl-1-piperazinyl- oder 4-(ω-Hydroxyalkyl)-1-piperazinylgruppe substituiert sein kann,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten heterocyclischen Reste und Phenylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Cyan-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethyl-sulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

 \mathbb{R}^4 das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituierte Methyl- oder Ethylgruppe

oder \mathbb{R}^3 und \mathbb{R}^4 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel

- 402 -

$$R^{12}$$
 $(CH_2)_q$
 $(CH_2)_q$
 $(CH_3)_q$
 in dem

 $\rm Y^3$ das Kohlenstoffatom oder, wenn $\rm R^{12}$ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

r die Zahlen 0, 1 oder 2,

g die Zahlen 0, 1 oder 2,

R¹⁰ das Wasserstoffatom, eine Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Alkyl-, Cycloalkyl-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Aminoiminomethyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Cycloalkylaminocarbonylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, Aminocarbonylalkyl-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxyalkyl- oder Carboxy-Gruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonyl-Gruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Aminocarbonyl-, Cyan-, Carboxy-, Carbalkoxy-, Carboxyalkyl-, Carbalkoxyalkyl-, Carbalkoxyalkyl-, Alkanoyl-, \omega-(Dialkylamino)alkanoyl-, \omega-(Dialkylamino)alkanoyl-, \omega-(Carboxy)alkanoyl-, Trifluormethylsulfonylgruppen

mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

PCT/EP97/04862

eine über ein Stickstoffatom gebundene 1,3-Dihydro-2-oxo-2H-imidazolyl-, 2,4(1H,3H)-Dioxopyrimidinyl- oder 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrimidinyl-Gruppe, die jeweils durch eine Phenyl-gruppe substituiert sein können oder die an der Doppelbindung mit einem Benzol-, Pyridin- oder Diazin-Ring kondensiert sein können,

eine 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-Gruppe,

eine 4- bis 10-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 5- bis 10-gliedrige Oxaza-, Thiaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 6- bis 10-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind und

durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkanoyl-, Dialkylamino-, Phenylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Carboxyalkanoyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkylsulfonyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe, durch eine im Ring gegebenenfalls alkylsubstituierte Cycloalkylcarbonyl-, Azacycloalkyl-carbonyl-, Diazacycloalkylcarbonyl- oder Oxazacycloalkylcarbonylgruppe substituiert sein können,

wobei die in diesen Substituenten enthaltenen alicyclischen Teile 3 bis 10 Ringglieder und die heteroalicyclischen Teile jeweils 4 bis 10 Ringglieder umfassen und

- 404 -

die vorstehend genannten Phenyl- und Pyridinyl-Reste ihrerseits durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Alkoxy-, Methylsulfonyloxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Cyan-, Carboxy-, Carbalkoxy-, Carboxyalkyl-, Carbalkoxyalkyl-, Carbalkoxy-, Carboxyalkyl-, Carbalkoxyalkyl-, Alkanoyl-, ω -(Dialkylamino)alkanoyl-, ω -(Carboxy)alkanoyl-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

PCT/EP97/04862

 R^{10} zusammen mit R^{12} und Y^3 einen 4- bis 7-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH- oder -N(Alkyl) - ersetzt sein kann,

wobei ein an ein Stickstoffatom innerhalb der Gruppe R^{10} gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest ersetzt sein kann.

 R^{12} ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, der in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-Methyl-1-piperazinyl-, 4-Morpholinyl- oder Hexahydro-1H-azepin-1-yl-Gruppe substituiert sein kann,

eine Alkoxycarbonyl-, die Cyan- oder Aminocarbonylgruppe oder ein freies Elektronenpaar, wenn \mathbf{Y}^3 ein Stickstoffatom darstellt, und

R¹³ und R¹⁴ jeweils ein Wasserstoffatom oder,

sofern \mathbf{Y}^3 ein Kohlenstoffatom ist, \mathbf{R}^{12} zusammen mit \mathbf{R}^{14} auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, wobei \mathbf{R}^{10} wie

- 405 -

vorstehend erwähnt definiert ist und R^{13} ein Wasserstoffatom darstellt, oder,

PCT/EP97/04862

sofern Y^3 ein Kohlenstoffatom ist, R^{12} zusammen mit R^{14} auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und R^{10} zusammen mit R^{13} und der eingeschlossenen Doppelbindung einen partiell hydrierten oder aromatischen fünf- bis siebengliedrigen, mono- oder bicyclischen Carbocyclus oder Heterocyclus darstellen.

bedeuten,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkyl-gruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 4 Kohlenstoffatome umfassen können,

alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Cycloalkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 5 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

4. Abgewandelte Aminosäuren der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2, in der

R eine unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung

durch eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder (4-Biphenylyl)-Gruppe,

durch eine 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazol-1-yl- oder 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-Gruppe, wobei die beiden letztgenannten Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch eine Phenyl-, Pyridinyloder Diazinyl-Gruppe substituiert sein können,

- 406 -

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder zwei Stickstoffatome enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch eine Alkylgruppe substituiert sein kann,

oder durch einen Pyridinyl-Rest substituiert sein kann,

wobei sowohl an die 5-gliedrigen heteroaromatischen monocyclischen Ringe als auch an den Pyridinyl-Rest jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

oder eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Methyloder Ethylgruppe substituierte unverzweigte Alkylaminogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung

durch eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder (4-Biphenylyl)-Gruppe,

durch eine 1H-Indol-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 1,3-Dihydro-4-phenyl-2H-2oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2-oxoimi-dazol-1yl-, 3,4-Dihydro-5-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-6-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- oder 1,3-Di-hydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-Gruppe,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder zwei Stickstoffatome enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch eine Alkylgruppe substituiert sein kann,

oder durch einen Pyridinyl-Rest substituiert sein kann,

wobei sowohl an die 5-gliedrigen heteroaromatischen monocyclischen Ringe als auch an den Pyridinyl-Rest jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

wobei die vorstehend für die Substitution der Alkyl- und Alkylaminogruppen in ω-Stellung genannten Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylyl-Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hydrierten mono- und bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkyl-, Nitro-, Alkoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Alkanoyl-, Cyan- oder Trifluormethoxy gruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

oder den Rest der Formel

$$\begin{array}{c|c}
R^{5} & (CH_{2})_{o} \\
 & Y^{2} \\
 & (CH_{2})_{p}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
 & (II), \\
 & R^{6} & R^{7}
\end{array}$$

ERSATZBLATT (REGEL 26)

- 408 -

in dem

p die Zahlen 1 oder 2,

o die Zahl 2 oder, sofern Y^1 und Y^2 nicht gleichzeitig Stickstoffatome sind, auch die Zahl 1,

 ${\rm Y}^1$ das Stickstoffatom, sofern ${\rm R}^5$ ein freies Elektronenpaar darstellt, oder das Kohlenstoffatom,

 Y^2 das Stickstoffatom oder die Gruppe >CH-,

R⁵ ein freies Elektronenpaar, wenn Y¹ das Stickstoffatom darstellt, oder, wenn Y¹ das Kohlenstoffatom darstellt, das Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die Hydroxy-, Cyan-, Aminocarbonyl-, Carboxy-, Alkoxycarbonyl- oder Aminocarbonylaminogruppe oder eine am Aromaten gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituierte Phenylmethyl- oder Phenylgruppe,

 ${\tt R}^6$ das Wasserstoffatom oder, sofern ${\tt Y}^1$ kein Stickstoffatom ist, auch zusammen mit ${\tt R}^5$ eine zusätzliche Bindung,

 ${\bf R}^7$ das Wasserstoffatom oder, sofern ${\bf Y}^1$ kein Stickstoffatom ist und ${\bf R}^5$ und ${\bf R}^6$ zusammen eine zusätzliche Bindung darstellen, auch zusammen mit ${\bf R}^N$ die 1,4-Butadienylengruppe,

 $R^{\rm N}$ das Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die in $\omega\text{-Stellung}$

durch eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Piperidin-

ERSATZBLATT (REGEL 26)

yl-, Morpholinyl-, Pyrrolidinyl-, Hexahydro-1H-1-azepin-yl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Acetylamino-, Cyan-, Aminocarbonylamino- oder Alkylaminocarbonylamino-Gruppe monosubstituiert oder durch Phenyl-, Pyridinyl-oder Diazinyl-Gruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei diese Substituenten gleich oder verschieden sind,

eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Cyan-, Amino-, Benzoylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Alkoxycarbonyl-, Phenylalkoxycarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Alkylaminocarbonylamino-, Dialkylaminocarbonylamino-, N-(Aminocarbonyl)-N-alkvlamino-, N-(Alkvlaminocarbonyl)-N-alkylamino-, N-(Alkylaminocarbonyl)-N-phenylamino-, Phenylaminocarbonylamino-, [N-Phenyl(alkylamino)]carbonylamino-, N-(Phenylaminocarbonyl)-N-alkylamino-, N-(Phenylaminocarbonyl)-N-phenylamino-, Benzoylaminocarbonylamino-, Phenylalkylaminocarbonylamino-, Pyridinylaminocarbonylamino-, N-(Aminocarbonyl) - N-phenylamino-, N-(Alkylaminocarbonyl) -N-phenylamino-, N-(Aminocarbonylaminocarbonyl)-N-phenylamino-, N-(Pyridinyl)-N-(aminocarbonyl)amino-, N-(Pyridinyl)-N-(alkylaminocarbonyl)amino-, Phenylamino-, Pyridinvlamino-, Diazinylamino- oder 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl- Gruppe,

einen gesättigten, einfach oder zweifach ungesättigten 5bis 7-gliedrigen Aza-, Diaza-, Triaza-, Oxaza-, Thiaza-, Thiadiaza- oder S,S-Dioxido-thiadiaza-Heterocyclus,

wobei die vorstehend erwähnten Heterocyclen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom verknüpft sein und

ein oder zwei Carbonylgruppen benachbart zu einem Stickstoffatom enthalten können,

an einem der Stickstoffatome durch eine Alkyl-, Alkanoyl-, Hydroxycarbonylalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Phe-

- 410 -

nylalkoxycarbonylalkyl-, Phenylmethyl- oder Phenylgruppe substituiert sein können,

an einem oder an zwei Kohlenstoffatomen durch eine Methyl-, Phenyl-, Phenylmethyl-, Naphthyl-, Biphenylyl-, Thienyl-, Pyridinyl- oder Diazinyl-Gruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

und wobei an die vorstehend erwähnten Heterocyclen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome zusätzlich eine Alkylengruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen angefügt oder eine olefinischen Doppelbindung eines der vorstehend erwähnten Heterocyclen mit einem Thiophen-, Benzol-, Pyridin-, Chinolin- oder Diazin-Ring kondensiert sein kann,

oder, sofern Y^1 kein Stickstoffatom ist und R^5 und R^6 zusammen eine zusätzliche Bindung darstellen, R^N zusammen mit R^7 auch die 1,4-Butadienylengruppe oder,

sofern Y¹ ein Kohlenstoffatom darstellt, RN zusammen mit R⁵ unter Einschluß von Y¹ auch eine Carbonylgruppe oder einen gesättigten oder einfach ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen 1,3-Diaza-Heterocyclus, der benachbart zu einem Stickstoffatom ein oder zwei Carbonylgruppen im Ring enthalten kann und, falls er ungesättigt ist, an der Doppelbindung auch benzokondensiert und an einem der Stickstoffatome durch eine Methyl-, Aminocarbonyl-, Hydroxycarbonylalkyl-, Phenyl-methyl- oder Phenylgruppe substituiert sein kann,

wobei die in den unter \mathbb{R}^N erwähnten Resten enthaltenen Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinyl-Gruppen sowie die thieno-, benzo-, pyrido- und diazinokondensierten Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-,

- 411 -

Chlor- oder Bromatome, durch Methylgruppen, Nitro-,
Methoxy-, Ethoxy-, Methylsulfonylamino-, Trifluormethyl-,
Alkoxycarbonyl, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-,
Carboxyalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Hydroxyalkylaminocarbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1-azepinyl)carbonyl-,
(4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, Methylendioxy-,
Aminocarbonylamino-, Aminocarbonylaminoalkyl-, Methylaminocarbonylamino-, Acetyl-, Cyan- oder Trifluormethoxygruppen mono-, di-, oder trisubstituiert sein
können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden
sein können,

und die in den vorstehenden Resten enthaltenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben wurde, 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten können,

darstellen,

- X das Sauerstoffatom oder 2 Wasserstoffatome,
- Z die Methylengruppe oder die Gruppe -NR 1 -, in der

R¹ das Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,

R11 das Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Methoxycarbonylgruppe

n die Zahlen 1 oder 2 oder, sofern m die Zahl 1 ist, auch die Zahl 0,

m die Zahlen 0 oder 1,

R² eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl-, 1H-Indol-3-yl-, 1-Methyl-1H-indol-3-yl-, 1-Formyl-1H-indol-3-yl-, 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-1H-indol-3-yl, 4-Imidazolyl-, 1-Methyl-4-imidazolyl-, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl- oder Chinolinylgruppe,

wobei die genannten aromatischen und heteroaromatischen Reste im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chloroder Bromatome, durch verzweigte oder unverzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, Allyl-, Vinyl-, Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, 1-Methylethoxy-, Dimethylami-noethoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Nitro-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Aminocarbonyl-, Methylamino-carbonyl-, Dimethylaminocarbonyl-, Acetyl-, Cyan-, Methylsulfonyloxy- oder Trifluormethoxygruppen, durch Tetrazolyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Thiazolyl- oder Furylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

A eine Bindung oder den über die Carbonylgruppe mit der ${\rm NR}^3{\rm R}^4\text{-Gruppe der allgemeinen Formel (I) verknüpften zweiwertigen}$ Rest der Formel

in dem

R8 und R9 zusammen eine n-Propylengruppe oder

 R^8 das Wasserstoffatom oder die Methylgruppe und

- 413 -

 \mbox{R}^{9} das Wasserstoffatom oder eine unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in $\omega\text{-Stellung}$

durch eine Hydroxy-, Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Hydroxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonyl-, Dhenyl- oder Pyridinylgruppe substituiert sein kann, wobei die Phenyl- und Pyridinylgruppe ihrerseits im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl- oder Cyangruppe substituiert sein können und wobei in den für R⁹ genannten Gruppen enthalene Hydroxy-, Amino- und Guanidinogruppen mit einem Schutzrest, beispielsweise dem Phenylmethoxycarbonyl-oder tert.Butyloxycarbonylrest, substituiert sein können,

darstellen,

R³ das Wasserstoffatom,

eine in ω -Stellung gegebenenfalls durch eine Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Hydroxy-, Amino-, Methylamino-, Dimethyl-amino-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Acetyl-amino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl oder4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe,

wobei die vorstehend erwähnten Phenyl- und Pyridinylgruppen zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chloroder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Trifluor-methyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Aminocarbonyl- oder Cyangruppe substituiert sein können,

 R^4 das Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen

oder \mathbb{R}^3 und \mathbb{R}^4 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel

$$R^{12}$$
 $(CH_2)_q$
 $(CH_2)_q$
 R^{10}
 (IV) ,

in dem

 ${\rm Y}^3$ das Kohlenstoffatom oder, wenn ${\rm R}^{12}$ ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

r die Zahlen 0, 1 oder 2,

q die Zahlen 0, 1 oder 2,

mit der Maßgabe, daß die Summe der für r und q genannten Zahlen 0, 1, 2 oder 3 beträgt

R10 das Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Dial-kylamino-, Aminoalkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylamino-alkyl-, Phenylaminocarbonylamino-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylmethyl-, Carboxymethyl- oder Carboxy-Gruppe,

eine Phenyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Pyridinylcarbonyl- oder Phenylcarbonyl-Gruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Methoxy-, Hydroxy-, \omega-(Dialkylamino)alkyl-, \omega-(Dialkylamino)hydroxyalkyl- oder Alkanoylgruppen mono- oder

- 415 -

disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine über ein Stickstoffatom gebundene 1,3-Dihydro-2-oxo-2H-imidazolyl-, 2,4(1H,3H)-Dioxopyrimidinyl- oder 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrimidinyl-Gruppe, die jeweils durch eine Phenylgruppe substituiert oder an der Doppelbindung mit einem Benzol-, Pyridin- oder Diazin-Ring kondensiert sein kann,

eine 5- bis 7-gliedrige Azacycloalkylgruppe, eine 4- bis 7-gliedrige Oxaza- oder Diazacycloalkylgruppe oder eine 7- bis 9-gliedrige Azabicycloalkylgruppe,

wobei die vorstehend genannten mono- und bicyclischen Heterocyclen über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom gebunden sind und

durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine Alkanoyl-, Dialkylamino-, Phenylcarbonyl-, Carboxyalkanoyl-, Carboxyalkyl-, Alkoxycarbonylalkyl- oder Alkoxycarbonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoxyteil, Alkylsulfonyl-, Cycloalkyl- oder Cycloalkylalkylgruppe oder durch eine im Ring gegebenenfalls alkylsubstituierte Azacycloalkylcarbonyl- oder Diazacycloalkylcarbonyl-Gruppe substituiert sein können,

wobei die in diesen Substituenten enthaltenen alicyclischen Reste 3 bis 7 Ringglieder und die heteroalicyclischen Reste jeweils 4 bis 7 Ringglieder umfassen und

der vorstehend genannte Phenylcarbonyl-Rest durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein kann, oder

- 416 -

 R^{10} zusammen mit R^{12} und Y^3 einen 4- bis 6-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH- oder -N(CH₃) - ersetzt sein kann,

wobei ein an ein Stickstoffatom innerhalb der Gruppe R¹⁰ gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest, beispielsweise den Phenylmethoxycarbonyl- oder tert.Butyl-oxycarbonylrest, ersetzt sein kann,

 R^{12} ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, der in ω -Stellung durch eine Phenyl-, Pyridinyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl- oder 4-Methyl-1-piperazinyl-Gruppe substituiert sein kann,

eine Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonyl-, die Cyan- oder Aminocarbonylgruppe oder ein freies Elektronenpaar, wenn Y^3 ein Stickstoffatom darstellt, und

 ${\ensuremath{\mathtt{R}}}^{13}$ und ${\ensuremath{\mathtt{R}}}^{14}$ jeweils ein Wasserstoffatom oder,

sofern Y^3 ein Kohlenstoffatom ist, R^{12} zusammen mit R^{14} auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, wobei R^{10} wie vorstehend erwähnt definiert ist und R^{13} ein Wasserstoffatom darstellt, oder,

sofern Y^3 ein Kohlenstoffatom ist, R^{12} zusammen mit R^{14} auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und R^{10} zusammen mit R^{13} und der eingeschlossenen Doppelbindung einen partiell hydrierten oder aromatischen fünf-oder sechsgliedrigen, mono- oder bicyclischen Carbocyclus oder Heterocyclus, der ein oder zwei Stickstoffatome enthält, darstellen,

bedeuten,

wobei alle vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 3 Kohlenstoffatome umfassen können und

alle vorstehend genannten Cycloalkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Cycloalkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 5 bis 7 Kohlenstoffatome umfassen können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Abgewandelte Aminosäuren der allgemeinen Formel I nach mindestens einem der Ansprüche 1 oder 2, in der

R eine unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die in $\omega\text{-Stellung}$

durch eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder (4-Biphenylyl)-Gruppe, wobei die vorstehend genannten aromatischen Reste zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Methoxy-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können,

durch eine 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, Pyridinyl-, 1H-Indol-3-yl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe substituiert ist,

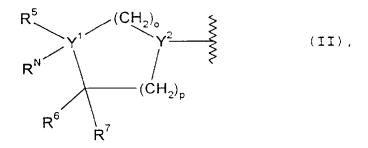
oder eine gegebenenfalls am Stickstoffatom zusätzlich durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte unverzweigte Alkyl- aminogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung

durch eine Cycloalkylgruppe mit 5 bis 7 Kohlenstoffatomen,

durch eine Phenylgruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methyl-, Nitro-, Methoxy-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, Amino- oder Acetylaminogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

durch eine 2-Pyrrolyl-, 3-Pyrrolyl-, Pyridinyl-, 1H-Indol3-yl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe substituiert
ist,

oder den Rest der Formel



in dem

p die Zahlen 1 oder 2,

o die Zahl 2 oder, sofern Y^1 und Y^2 nicht gleichzeitig Stickstoffatome sind, auch die Zahl 1,

 Y^1 das Stickstoffatom, sofern R^5 ein freies Elektronenpaar darstellt, oder das Kohlenstoffatom,

Y² das Stickstoffatom oder die Gruppe >CH-,

 ${\tt R}^5$ ein freies Elektronenpaar, wenn Y 1 das Stickstoffatom darstellt, oder, wenn Y 1 das Kohlenstoffatom darstellt, das Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, die Cyan- oder Phenylgruppe,

ERSATZBLATT (REGEL 26)

 ${\tt R}^6$ das Wasserstoffatom oder, sofern ${\tt Y}^1$ kein Stickstoffatom ist, auch zusammen mit ${\tt R}^5$ eine zusätzliche Bindung,

 ${\bf R}^7$ das Wasserstoffatom oder, sofern ${\bf Y}^1$ kein Stickstoffatom ist und ${\bf R}^5$ und ${\bf R}^6$ zusammen eine zusätzliche Bindung darstellen, auch zusammen mit ${\bf R}^N$ die 1,4-Butadienylengruppe,

 $R^{
m N}$ das Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die in $\omega ext{-Stellung}$

durch eine oder zwei Phenyl- oder Pyridinyl-Gruppen, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

oder durch eine Hydroxy- oder Methoxygruppe substituiert sein kann.

eine Phenylgruppe, die durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Methylgruppen, Nitro-, Methoxy-, Ethoxy-, Trifluor-methyl-, Hydroxy- oder Cyangruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder eine durch eine Methylendioxygruppe substituierte Phenylgruppe,

eine 2-Pyridinyl- oder 4-Pyridinylgruppe,

eine Amino-, Benzoylamino-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonylamino-, Methylaminocarbonylamino-, N-(Aminocarbonyl)-Nmethylamino-, N-(Methylaminocarbonyl)-N-methylamino-,
N-(Aminocarbonyl)-N-(4-fluorphenyl)amino-, N-(Methylaminocarbonyl)-N-phenylamino-, Phenylaminocarbonylamino-,
[N-Phenyl (methylamino)] carbonylamino-, N-(Phenylaminocarbonyl)-N-methylamino-, N-(Phenylaminocarbonyl)-N-phenylamino-,
Benzoylaminocarbonylamino-, N-(Aminocarbonyl)-N-phenylamino-

Gruppe oder eine im Phenylring gegebenenfalls durch eine Aminocarbonylamino- oder Methylsulfonylaminogruppe substituierte Phenylaminogruppe,

- 420 -

eine 1,3-Dihydro-4-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, eine 1,3-Dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl-, 1,3,3a,4,5,6,7,7a-Octahydro-2(2H)-oxobenzimidazol-1-yl-, 1H-Indol-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-, 1,3(2H)-Dioxo-1H-isoindol-2-yl-, 1H-Benzimidazol-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 2(3H)-Oxobenzoxazol-3-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-d]pyrimidin-3-yl-, 2,3,4,5-Tetrahydro-2(1H)-oxo-1,3-benzodiazepin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrido[2,3-d]pyrimidin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 3,4,4a,5,6,7,8,8a-Octahydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 2,4-Dihydro-5-phenyl-3(3H)-oxo-1,2,4-triazol-2-yl-, 1,3-Dihydro-5-methyl-4-phenyl-2(2H)-oxoimidazol-1-yl-, 2,5-Dioxo-4-phenylimidazolidin-1-yl-, 2,5-Dioxo-4-(phenylmethyl)-imidazolidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2,2-dioxido-2,1,3benzothiadiazin-3-yl-, 1,3-Dihydro-4-(4-biphenylyl)-2(2H)oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-4-(2-naphthyl)-2(2H)-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-4,5-diphenyl-2(2H)-oxoimidazol-1yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 4-Phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-1-yl-, 4-[3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl]-1-piperidinyl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrido[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrido[4,3d]pyrimidin-3-yl- oder 2,3-Dihydro-4(1H)-oxochinazolin-3-yl-Gruppe,

wobei die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen an einem der Stickstoffatome durch eine Methoxycarbonylmethylgruppe substituiert sein können und/oder

die vorstehend erwähnten mono- und bicyclischen Heterocyclen im Kohlenstoffgerüst und/oder an den in diesen Gruppen enthaltenen Phenylgruppen durch Fluor-, Chloroder Bromatome, durch Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Phenyl-, Phenylmethyl-, Carboxy-, Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, Methylaminocarbonyl-, Hydroxyethylamino-carbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl- oder (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und eine Mehrfachsubstitution mit den drei letztgenannten Substituenten ausgeschlossen ist,

oder, sofern Y^1 kein Stickstoffatom ist und R^5 und R^6 zusammen eine zusätzliche Bindung darstellen, R^N zusammen mit R^7 auch die 1,4-Butadienylengruppe,

oder, sofern Y^1 ein Kohlenstoffatom darstellt, R^N zusammen mit R^5 unter Einschluß von Y^1 auch eine Carbonylgruppe oder einen gesättigten oder einfach ungesättigten fünf- oder sechsgliedrigen 1,3-Diaza-Heterocyclus,

der benachbart zu einem Stickstoffatom eine Carbonylgruppe im Ring enthalten kann,

an einem der Stickstoffatome durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann

und, falls er ungesättigt ist, an der Doppelbindung auch benzokondensiert sein kann,

- 422 -

darstellen,

- X das Sauerstoffatom oder 2 Wasserstoffatome,
- Z die Methylengruppe oder die Gruppe -NR¹-, in der
 - R¹ das Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,
- R¹¹ das Wasserstoffatom, eine Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-oder eine Methylgruppe,
- n die Zahl 1 und m die Zahl 0 oder
- n die Zahl 0 und m die Zahl 1,
- R² eine Phenyl-, 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-naphthyl-, 1H-Indol-3-yl-, 1-Methyl-1H-indol-3-yl-, 1-(1,1-Dimethylethoxycarbonyl)-1H-indol-3-yl, 2-Thienyl-, 3-Thienyl-, Thiazolyl- oder Alkylthiazolylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoff-atomen im Alkylteil, eine Pyridinyl- oder Chinolinylgruppe,

wobei die vorstehend genannten Phenyl- und Naphthylreste durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch verzweigte oder unverzeigte Alkylgruppen mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, durch Alkoxygruppen mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, durch Vinyl-, Allyl-, Trifluormethyl-, Methylsulfonyloxy-, 2-(Dimethylamino)ethoxy-, Hydroxy-, Cyan-, Nitro- oder Aminogruppen, durch Tetrazolyl-, Phenyl-, Pyridinyl-, Thiazolyl-oder Furylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können und eine Mehrfachsubstitution mit den fünf letztgenannten Substituenten ausgeschlossen ist,

A eine Bindung oder den über die Carbonylgruppe mit der Gruppe $-NR^3R^4$ der Formel (I) verknüpften zweiwertigen Rest der Formel

in dem

R⁸ und R⁹ zusammen eine n-Propylengruppe oder

 R^8 das Wasserstoffatom oder die Methylgruppe und

R⁹ das Wasserstoffatom oder eine unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

die in ω -Stellung durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino-, Aminoiminomethylamino- oder Aminocarbonylaminogruppe substituiert sein kann, wobei in den vorstehend genannten Substituenten ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch einen Schutzrest, beispielsweise den Phenylmethoxycarbonyl- oder tert.Butyloxycarbonylrest, ersetzt sein kann.

darstellen,

R³ das Wasserstoffatom oder

eine in ω -Stellung gegebenenfalls durch eine Amino-, Methylamino-, Dimethylamino- oder 4-(1-Piperidinyl)-1-piperidinyl-Gruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

 ${\sf R}^4$ das Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe

oder \mathbb{R}^3 und \mathbb{R}^4 zusammen mit dem eingeschlossenen Stickstoffatom einen Rest der allgemeinen Formel

ERSATZBLATT (REGEL 26)

$$R^{12}$$
 $(CH_2)_q$
 $(CH_2)_q$
 R^{10}
 (IV)

in dem

 y^3 das Kohlenstoffatom oder, wenn R^{12} ein freies Elektronenpaar darstellt, auch das Stickstoffatom,

r die Zahl 1,

q die Zahl 1,

R10 das Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Dialkylamino-, Amino-alkyl-, Alkylaminoalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Phenylamino-carbonylamino-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylmethyl-, Carboxymethyl- oder Carboxy-Gruppe oder eine Cycloalkyl-gruppe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen im Ring,

eine Benzoyl-, Pyridinylcarbonyl-, Phenyl-, Pyridinyl- oder Diazinylgruppe, die jeweils im Kohlenstoffgerüst durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Acetyl-, Methyl-, Ethyl- oder Methoxygruppe oder durch eine im Alkylrest gegebenenfalls hydroxysubstituierte Dimethylaminoalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylrest substituiert sein können.

eine über ein Stickstoffatom gebundene 1,3-Dihydro-2-oxo-2H-imidazolyl-Gruppe, die an der Doppelbindung mit einem Benzol- oder Pyridinring kondensiert sein kann,

eine 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl-, 4-(Dimethylamino)-1piperidinyl-, 4-Piperidinyl- oder 4-Morpholinylgruppe, wobei das Stickstoffatom der 4-Piperidinylgruppe durch eine

ERSATZBLATT (REGEL 26)

Alkanoyl- oder Alkylgruppe mit jeweils 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, durch eine Benzoyl-, Methylsulfonyl-, 3-Carboxypropionyl-, Cyclopropylmethyl-, Alkoxycarbonylmethyloder Carboxymethylgruppe oder durch einen Schutzrest, beispielsweise die Phenylmethoxycarbonyl- oder tert.Butyloxycarbonylgruppe, substituiert sein kann, eine Hexahydro-1H-1azepinyl-, 8-Methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-yl-, 4-Alkyl-1piperazinyl-, Hexahydro-4-alkyl-1H-1,4-diazepin-1-yl-, 1Alkyl-4-piperidinylcarbonyl- oder 4-Alkyl-1-piperazinylcarbonylgruppe,

oder

 R^{10} zusammen mit R^{12} und Y^3 einen 5-gliedrigen cycloaliphatischen Ring, in dem eine Methylengruppe durch eine Gruppe -NH- oder -N(CH₃) - ersetzt sein kann,

 R^{12} ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen, der in ω -Stellung durch eine 1-Pyrrolidinyl-, 1-Piperidinyl- oder 4-Methyl-1-piperazinyl-Gruppe substituiert sein kann,

eine Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonyl- oder die Cyangruppe,

ein freies Elektronenpaar, wenn \mathbf{Y}^3 ein Stickstoffatom darstellt, und

 R^{13} und R^{14} jeweils ein Wasserstoffatom oder,

sofern Y^3 ein Kohlenstoffatom ist, R^{12} zusammen mit R^{14} auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, wobei R^{10} wie vorstehend erwähnt definiert ist und R^{13} ein Wasserstoffatom darstellt, oder,

sofern Y^3 ein Kohlenstoffatom ist, R^{12} zusammen mit R^{14} auch eine weitere Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung und R^{10} zusammen mit R^{13} und der eingeschlossenen Doppelbindung eine über den Fünfring ankondensierte Indolgruppe darstellen,

bedeuten,

wobei alle vorstehend genannten Alkylgruppen sowie die innerhalb der anderen genannten Reste vorhandenen Alkylgruppen, sofern nichts anderes angegeben ist, 1 bis 3 Kohlenstoffatome umfassen können.

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere und deren Salze.

- 6. Abgewandelte Aminosäuren der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß diese in den Beispielen 1 bis 29 beschrieben werden.
- 7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.
- 8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
- 9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur akuten und prophylaktischen Behandlung von Kopfschmerzen, zur Behandlung des nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus, von cardiovaskulären Erkrankungen, Erkrankungen der Haut, von entzündlichen Erkrankungen, der allergischen Rhinitis, von Asthma, von Erkrankungen, die mit einer überschießenden Gefäßerweiterung und dadurch bedingter verringerter

Gewebedurchblutung einhergehen, z.B. Schock und Sepsis, und der Morphintoleranz geeignet ist.

- 427 -

- 10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
- 11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß
- a) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

R eine unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, die in $\omega\text{-Stellung}$

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Biphenylyl-Gruppe,

durch eine 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-,
2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-,
3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-,
2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro-2H2-oxoimidazopyridinyl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5c]chinolin-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazol-1-yl- oder
3,4-Dihydro-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-Gruppe, wobei die beiden

- 428 -

letztgenannten Gruppen jeweils in 4- und/oder 5-Stellung oder in 5- und/oder 6-Stellung durch niedere geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen, durch Phenyl-, Biphenylyl-, Pyridinyl-, Diazinyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolyl-, 1,3-Oxazolyl-, 1,3-Thiazolyl-, Isoxazolyl-, Pyrazolyl-1-Methylpyrazolyl-, Imidazolyl- oder 1-Methylimidazolyl-Gruppen mono- oder disubstituiert sein können und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoffatom ein
Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch eine
Alkylgruppe substituiert sein kann,

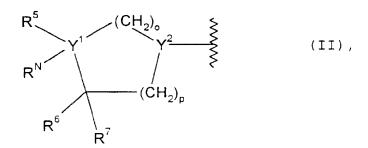
oder durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein, zwei oder drei Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann,

wobei sowohl an die vorstehend erwähnten 5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können, und

wobei die vorstehend für die Substitution der Alkylgruppen in ω -Stellung genannten Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylyl- Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hydrierten monound bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Tri- fluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-,

Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-,
(1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1H-azepin-1-yl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein
können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein
können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylaminound Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine
Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe
substituiert sein können,

oder den Rest der Formel



in dem

 R^5 , R^6 , R^7 , R^N , Y^1 , o und p wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, Y^2 die CH-Gruppe darstellt und Z die NR^1 -Gruppe bedeutet, wobei R^1 wie wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist,

eine Carbonsäure der allgemeinen Formel VII,

in der

R wie wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist,

ERSATZBLATT (REGEL 26)

- 430 -

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII,

$$\begin{array}{c}
R^{2} \\
(CH_{2})_{n} \\
(C=O)_{m} \\
X \\
R^{11} \\
X \\
R^{4}
\end{array}$$
(VIII)

in der

 R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , A, X, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, und

Z die NR^1 -Gruppe bedeutet, wobei R^1 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnt definiert ist,

gekuppelt wird und, falls nötig, anschließend von einer so erhaltenen Verbindung Schutzgruppen abgespalten oder Präcursor-Funktionen abgewandelt werden oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R wie unter a) definiert ist, Z die NR^1 -Gruppe darstellt und R¹, R², R³, R⁴, R¹¹, A, X, m und n wie wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

eine Verbindung der allgemeinen Formel IX,

$$R - CO - Nu$$
 (IX)

in der

R wie unter a) definiert ist und Nu eine Austrittsgruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII,

WO 98/11128

$$\begin{array}{c}
R^{2} \\
(CH_{2})_{n} \\
(C=O)_{m} \\
X \\
R^{11} \\
X \\
R^{4}
\end{array}$$
(VIII)

- 431 -

in der

 R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , A, X, m und n wie wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und

Z die NR¹-Gruppe bedeutet, wobei R¹ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist,

gekuppelt wird und, falls nötig, anschließend von einer so erhaltenen Verbindung Schutzgruppen abgespalten oder Präcursor-Funktionen abgewandelt werden oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

R eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylmethylgruppe substituierte unverzweigte Alkylaminogruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die in ω-Stellung

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Biphenylyl-Gruppe,

durch eine 1H-Indol-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihvdro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-

2(1H) -oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H) -oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H) -oxochinazolin-3-yl-, 2(1H) -oxochinolin-3-yl-, 2(1H) -Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Di-oxido-3(4H) -oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H) -oxoimidazo[4,5-c]chino-lin-3-yl-, 3,4-Dihydro-5-phenyl-2(1H) -oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-6-phenyl-2(1H) -oxopyrimidin-3-yl- oder 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-Gruppe,

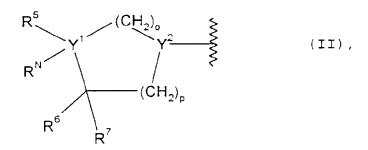
durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoff- ein
Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom
enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch
eine Alkylgruppe substituiert sein kann, oder

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann, wobei sowohl an die
5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen
monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte
Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein
kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen
Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können, und

wobei die vorstehend für die Substitution des Alkylteils der Alkylaminogruppen in ω -Stellung genannten Phenyl-, Naphthylund Biphenylyl-Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hydrierten mono- und bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-,

Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-,
Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1H-azepin-1yl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-,
Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein
können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein
können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylaminound Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine
Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe
substituiert sein können,

oder den Rest der Formel



in dem

 R^5 , R^6 , R^7 , R^N , Y^1 , o und p wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind.

 Y^2 das N-Atom darstellt und

Z die NR^1 -Gruppe bedeutet, wobei R^1 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist,

ein Amin der allgemeinen Formel X,

$$R - H$$
 (X)

in der

R wie vorstehend definiert ist, mit einem Kohlensäurederivat der allgemeinen Formel XI,

$$X^1 \xrightarrow{O} X^1$$
 (XI)

in der

X¹ eine nucleofuge Gruppe bedeutet,

und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII,

$$\begin{array}{c}
R^{2} \\
(CH_{2})_{n} \\
(C=O)_{m} \\
X \\
R^{11} \\
X \\
R^{4}
\end{array}$$
(VIII)

in der

 \mathbb{R}^2 , \mathbb{R}^3 , \mathbb{R}^4 , \mathbb{R}^{11} , A, X, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und

Z die NR^1 -Gruppe bedeutet, wobei R^1 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist,

umgesetzt wird und, falls nötig, anschließend von einer so erhaltenen Verbindung Schutzgruppen abgespalten oder Präcursor-Funktionen abgewandelt werden oder

d) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der die mit den Gruppen R und Z verknüpfte Carbonylgruppe eine Harnstoffcarbonyl-Gruppe darstellt, wobei das Harnstoffcarbonyl von wenigstens einer NH-Gruppe flankiert wird, und in der

R eine gegebenenfalls am Stickstoffatom zusätzlich durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylmethylgruppe substituierte unverzweigte Alkylaminogruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

- 435 -

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Biphenylyl-Gruppe,

durch eine 1H-Indol-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-4-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 3,4-Dihydro-5-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-6-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- oder 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-Gruppe,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoff- ein
Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom
enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch
eine Alkylgruppe substituiert sein kann, oder

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann, wobei sowohl an die
5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen
monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte
Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein
kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen

Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können, und

wobei die vorstehend für die Substitution des Alkylteils der Alkylaminogruppen in ω -Stellung genannten Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylyl-Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hydrierten mono- und bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1H-azepin-1-yl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyloder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino- und Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können,

oder den Rest der Formel

$$\begin{array}{c|c}
R^{5} & (CH_{2})_{0} \\
\hline
R^{N} & (CH_{2})_{p}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
(CH_{2})_{p} \\
\hline
R^{6} & R^{7}
\end{array}$$

in dem

- 437 -

PCT/EP97/04862

 R^5 , R^6 , R^7 , R^N , Y^1 , o und p wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und Y^2 das N-Atom darstellt,

Z die Gruppe NR¹ und

 R^1 ein Wasserstoffatom oder, sofern R eine am Stickstoff unsubstituierte und unverzweigte, in ω -Stellung gegebenenfalls substituierte Alkylaminogruppe darstellt, auch eine Alkyl- oder Phenylalkylgruppe

bedeuten.

WO 98/11128

ein Amin der allgemeinen Formel X',

in der R

wie vorstehend definiert ist, mit Kohlensäurederivaten der allgemeinen Formel XI',

$$X^2 \xrightarrow{X^3} (XI')$$

in der

 $\rm X^2$ die Phenoxygruppe bedeutet, wenn $\rm X^3$ der (1H)-1,2,3,4-Tetrazol-1-yl-Rest ist, die 4-Nitrophenoxygruppe, wenn $\rm X^3$ die 4-Nitrophenoxygruppe ist, und das Chloratom, wenn $\rm X^3$ die 2,4,5-Trichlorphenoxygruppe darstellt, sowie mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII',

WO 98/11128

- 438 -

$$\begin{array}{c|c}
R^{2} \\
(CH_{2})_{n} \\
(C=O)_{m} \\
R^{1} \\
R^{1} \\
X \\
R^{4}
\end{array}$$
(VIII')

in der

 \mathbb{R}^2 , \mathbb{R}^3 , \mathbb{R}^4 , \mathbb{R}^{11} , X, A, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und

 ${\tt R}^{1}$ das Wasserstoffatom oder, sofern R eine am Stickstoff unsubstituierte und unverzweigte, in ω -Stellung gegebenenfalls substituierte Alkylaminogruppe darstellt, auch eine Alkyl- oder Phenvlalkylgruppe bedeutet,

umgesetzt wird und, falls nötig, anschließend von einer so erhaltenen Verbindung Schutzgruppen abgespalten oder Präcursor-Funktionen abgewandelt werden oder

e) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Z die Gruppe NH darstellt und

R eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylmethylgruppe substituierte unverzweigte Alkylaminogruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die in ω-Stellung

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Biphenylyl-Gruppe,

durch eine 1H-Indol-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-

WO 98/11128

- 439 -

PCT/EP97/04862

3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Di-oxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-4-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 3,4-Dihydro-5-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-6-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- oder 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-Gruppe,

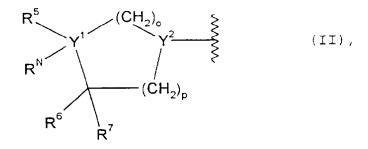
durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoff- ein
Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom
enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch
eine Alkylgruppe substituiert sein kann, oder

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann, wobei sowohl an die
5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen
monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte
Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein
kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen
Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können, und

wobei die vorstehend für die Substitution der Alkylgruppen in ω -Stellung genannten Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylyl-Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hydrierten monound bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoff-

atomen, Nitro-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1Hazepin-1-yl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino- und Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können,

oder den Rest der Formel



in dem

WO 98/11128

 R^5 , R^6 , R^7 , R^N , Y^1 , o und p wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und Y^2 das N-Atom darstellt, bedeutet,

ein Isocyanat der allgemeinen Formel XII,

$$\begin{array}{c}
R^{2} \\
(CH_{2})_{n} \\
(C=O)_{m} \\
O=C=N \\
X
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
R^{11} \\
X
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
R^{3} \\
R^{4}
\end{array}$$

in der

 R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , A, X, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

mit einem Amin der allgemeinen Formel X,

$$R - H$$
 (X)

in der

R wie vorstehend definiert ist,

umgesetzt wird und, falls nötig, anschließend von einer so erhaltenen Verbindung Schutzgruppen abgespalten oder Präcursor-Funktionen abgewandelt werden oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

R eine unverzweigte, am Stickstoffatom unsubstituierte Alkylaminogruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-,
2-Naphthyl- oder Biphenylyl-Gruppe,

durch eine 1H-Indol-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-,
3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Di-

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

- 442 -

hydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Di-oxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro-4-(3-thienyl)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-4-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 3,4-Dihydro-5-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-6-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- oder 1,3-Dihydro-2H-2-oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-Gruppe,

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoff- ein
Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom
enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch
eine Alkylgruppe substituiert sein kann, oder

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann, wobei sowohl an die
5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen
monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte
Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein
kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen
Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können, und

wobei alle vorstehend für die Substitution der Alkylaminogruppen in ω -Stellung genannten Phenyl-, Naphthyl- und Biphenylyl-Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hydrierten mono- und bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-,

WO 98/11128 PCT/EP97/04862

Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (1-Pyrrolidinyl) carbonyl-, (1-Piperidinyl) carbonyl-, (Hexahydro-1H-azepin-1-yl)carbonyl-, (4-Methyl-1piperazinyl)carbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylamino- und Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können, und

Z die NR^1 -Gruppe, wobei R^1 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist, bedeuten,

ein Isocyanat der allgemeinen Formel XIII,

$$R=C=O$$
 (XIII)

in der R wie vorstehend definiert ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII,

$$\begin{array}{c} R^{2} \\ (CH_{2})_{n} \\ (C=O)_{m} \\ X \end{array} R^{3} \end{array}$$

$$(VIII)$$

in der \mathbb{R}^2 , \mathbb{R}^3 , \mathbb{R}^4 , \mathbb{R}^{11} , A, X, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, und

Z die NR^1 -Gruppe bedeutet, wobei R^1 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist,

umgesetzt wird und, falls nötig, anschließend von einer so erhaltenen Verbindung Schutzgruppen abgespalten oder Präcursor-Funktionen abgewandelt werden oder

g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist, sofern A keine Bindung bedeutet, oder das Sauerstoffatom darstellt, falls A eine Einfachbindung darstellt,

eine Carbonsäure der allgemeinen Formel XIV,

$$R2'$$
 $(CH_2)_n$
 O
 $(C=O)_m$
 A'
 OH
 X'

in der

R, Z, R^{11} , m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, R^2 ' die in den Ansprüchen 1 bis 6 für R^2 erwähnten Bedeutungen besitzt oder einen durch einen Schutzrest substituierten Rest R^2 bedeutet.

A' die in den Ansprüchen 1 bis 6 für A angegebenen Bedeutungen hat oder, falls A den zweiwertigen Rest einer Aminosäure bedeutet, in der Seitenkette gegebenenfalls einen Präcursorrest für den Rest \mathbb{R}^9 trägt,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XV,

$$H - NR^3R^4 \tag{XV}$$

in der

 \mathbb{R}^3 und \mathbb{R}^4 die in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen besitzen,

gekuppelt wird und, falls nötig, anschließend von einer so erhaltenen Verbindung Schutzgruppen abgespalten oder Präcursor-Funktionen abgewandelt werden oder

h) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der X das Sauerstoffatom darstellt,

eine Carbonsäure der allgemeinen Formel XVI,

$$\begin{array}{c}
R2' \\
(CH_2)_n \\
O \quad (C=O)_m
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
C \\
C \\
O \\
O
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
C \\
C \\
O
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
C \\
C \\
O
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
C \\
C \\
O
\end{array}$$

in der

R, Z, R^{11} , m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und

 R^2 ' die in den Ansprüchen 1 bis 6 für R^2 erwähnten Bedeutungen besitzt oder einen durch einen Schutzrest substituierten Rest R^2 darstellt,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel XVII,

$$H \stackrel{A'}{\underset{R^4}{\nearrow}} R^3$$
(XVII)

in der

A' die in den Ansprüchen 1 bis 6 für A angegebenen Bedeutungen hat oder, falls A den zweiwertigen Rest einer Aminosäure bedeutet, in der Seitenkette gegebenenfalls einen Präcursorrest für den Rest \mathbb{R}^9 trägt, und

PCT/EP97/04862

 \mathbb{R}^3 und \mathbb{R}^4 die in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen besitzen,

gekuppelt wird und, falls nötig, anschließend von einer so erhaltenen Verbindung Schutzgruppen abgespalten oder Präcursor-Funktionen abgewandelt werden oder

i) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

R eine gegebenenfalls am Stickstoffatom durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylmethylgruppe substituierte unverzweigte Alkylaminogruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, die in ω -Stellung

durch eine Cycloalkylgruppe mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen,

durch eine oder zwei Phenylgruppen, durch eine 1-Naphthyl-, 2-Naphthyl- oder Biphenylyl-Gruppe,

durch eine 1H-Indol-3-yl-, 1,3-Dihydro-2H-2-oxobenzimidazol-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-1-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxochinazolin-3-yl-, 2,4(1H,3H)-Dioxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,4-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxothieno[3,2-d]pyrimidin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)oxochinazolin-1-yl-, 3,4-Dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinolin-3-yl-, 2(1H)-Oxochinoxalin-3-yl-, 1,1-Dioxido-3(4H)-oxo-1,2,4-benzothiadiazin-2-yl-, 1,3-Dihydro-4-(3-thieny1)-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-4-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-5-phenyl-2H-2-oxoimidazol-1-yl-, 1,3-Dihydro-2(2H)-oxoimidazo[4,5-c]chinolin-3-yl-, 3,4-Dihydro-5-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl-, 3,4-Dihydro-6-phenyl-2(1H)-oxopyrimidin-3-yl- oder 1,3-Dihydro-2H-2oxoimidazo[4,5-b]pyridin-3-yl-Gruppe,

- 447 -

WO 98/11128

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 5-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der ein Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom oder neben einem Stickstoff- ein
Sauerstoff-, Schwefel- oder ein weiteres Stickstoffatom
enthält, wobei ein Stickstoffatom einer Iminogruppe durch
eine Alkylgruppe substituiert sein kann, oder

PCT/EP97/04862

durch einen über ein Kohlenstoffatom verknüpften 6-gliedrigen heteroaromatischen Ring, der 1, 2 oder 3 Stickstoffatome enthält, substituiert sein kann, wobei sowohl an die
5-gliedrigen als auch an die 6-gliedrigen heteroaromatischen
monocyclischen Ringe jeweils über zwei benachbarte
Kohlenstoffatome eine 1,4-Butadienylengruppe angefügt sein
kann und die so gebildeten bicyclischen heteroaromatischen
Ringe auch über ein Kohlenstoffatom der 1,4-Butadienylengruppe gebunden sein können,

wobei die vorstehend für die Substitution des Alkylteils der Alkylaminogruppen in ω -Stellung genannten Phenyl-, Naphthylund Biphenylyl-Gruppen sowie gegebenenfalls auch partiell hydrierten mono- und bicyclischen heteroaromatischen Ringe im Kohlenstoffgerüst zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Nitro-, Alkoxy-, Phenyl-, Phenylalkoxy-, Trifluormethyl-, Alkoxycarbonyl-, Alkoxycarbonylalkyl-, Carboxy-, Carboxyalkyl-, Dialkylaminoalkyl-, Hydroxy-, Amino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Benzoyl-, Benzoylamino-, Benzoylmethylamino-, Aminocarbonyl-, Alkylaminocarbonyl-, Dialkylaminocarbonyl-, (1-Pyrrolidinyl)carbonyl-, (1-Piperidinyl)carbonyl-, (Hexahydro-1H-azepin-1yl)carbonyl-, (4-Methyl-1-piperazinyl)carbonyl-, (4-Morpholinyl)carbonyl-, Alkanoyl-, Cyan-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppen mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und die vorstehend erwähnten Benzoyl-, Benzoylaminound Benzoylmethylaminogruppen ihrerseits im Phenylteil zu-

sätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Trifluormethyl-, Amino- oder Acetylaminogruppe substituiert sein können,

- 448 -

oder den Rest der Formel

$$\begin{array}{c|c}
R^{5} & (CH_{2})_{0} \\
R^{N} & (CH_{2})_{p}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
(CH_{2})_{p} & (II), \\
R^{6} & R^{7}
\end{array}$$

in dem

WO 98/11128

 R^5 , R^6 , R^7 , R^N , Y^1 , o und p wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und Y^2 das N-Atom bedeutet,

Z die Methylengruppe,

X zwei Wasserstoffatome,

A die Einfachbindung,

m den Wert 1 und

n den Wert O darstellen,

eine Carbonsäure der allgemeinen Formel XVIII,

in der

 R^2 , R^3 und R^4 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

mit einem Amin der allgemeinen Formel X,

$$R - H$$
 (X)

in der R wie oben erwähnt definiert ist, gekuppelt wird oder

j) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

 ${\bf R}^3$ und ${\bf R}^4$ die in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Bedeutungen mit Ausnahme der von Wasserstoffatomen besitzen, Z die Methylengruppe, X zwei Wasserstoffatome, A die Einfachbindung, m die Zahl 1 und n die Zahl 0 bedeuten,

ein sekundäres Amin der allgemeinen Formel XVa,

$$H-NR^3'R^4'$$
 (XVa)

in der

 \mathbb{R}^3 ' und \mathbb{R}^4 ' die in den Ansprüchen 1 bis 6 für \mathbb{R}^3 und \mathbb{R}^4 erwähnten Bedeutungen mit Ausnahme der von Wasserstoffatomen besitzen.

mit Formaldehyd und einer CH-aciden Verbindung der allgemeinen Formel XIX,

$$\begin{array}{c}
0 \\
R
\end{array}$$
(XIX)

in der

R wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist und R² wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist, jedoch mit der Maßgabe, daß gegebenenfalls vorhandene acide Funktionen zweckmäßigerweise durch geeignete Schutzgruppen geschützt sind, umgesetzt wird oder

k) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der A den über die -CX-Gruppe mit der NR^3R^4 -Gruppe verknüpften zweiwertigen Rest der Formel III,

in dem

 ${\tt R}^{\tt 8}$ das Wasserstoffatom, einen Alkyl- oder Phenylalkylrest und

 \mbox{R}^9 eine unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoff- atomen, die in $\omega\text{-Stellung}$ durch eine Aminoiminomethylamino-Gruppe substituiert ist, darstellen,

bedeutet,

eine Verbindung der allgemeinen Formel XX,

$$\begin{array}{c|c}
R^{2} \\
(CH_{2})_{n} \\
O \\
R
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
(C=O)_{m} R^{8} & O \\
N \\
R^{9} R^{3}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c|c}
(XX), \\
R^{9} R^{9} R^{4}
\end{array}$$

in der

R, R^2 , R^3 , R^4 , R^{11} , X, Z, m und n wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

 R^8 das Wasserstoffatom, einen Alkyl- oder Phenylalkylrest

 R^9 eine unverzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoff-atomen, die in $\omega\text{-Stellung}$ durch eine primäre Amino-Gruppe substituiert ist, darstellen,

mit einem Kohlensäurederivat der allgemeinen Formel XXI,

in der

 Nu^2 eine Austrittsgruppe ist oder den Rest der allgemeinen Formel XXII,

$$\begin{array}{c}
R^{15} \\
N \\
\downarrow \\
N
\end{array}$$
(XXII)

in der

 R^{15} und R^{16} , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder Alkylreste mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellen, bedeutet, umgesetzt wird und

erforderlichenfalls ein bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen verwendeter Schutzrest wieder abgespalten wird und/oder

gewünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträgliche Salze übergeführt wird.

- 12. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 zur Erzeugung und Reinigung von Antikörpern.
- 13. Verwendung der markierten Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 in RIA- und ELISA-Assays und als diagnostische oder analytische Hilfsmittel in der Neurotransmitter-Forschung.

Interna ial Application No PCT/EP 97/04862

A. CLASS IPC 6	SIFICATION OF SUBJECT MATTER C07K5/06 C07D401/12 C07D40	09/12 C07D417/12	C07D419/12
According	to International Patent Classification (IPC) or to both national classif	fication and IPC	
B. FIELDS	S SEARCHED		
IPC 6	locumentation searched (classification system followed by classification CO7K CO7D	ation symbols)	
Document	ation searched other than minimum documentation to the extent that	t such documents are included in the	fields searched
Electronic	data base consulted during the international search (name of data b	pase and, where practical, search ter	ma used)
C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the re	elevant passages	Relevant to claim No.
х	WO 96 15148 A (GENENTECH INC) 2 see page 47, line 15; claims 1-examples 23-26,32-36; tables IV	10;	1-5
Х	EP 0 706 999 A (SUMITOMO PHARMA 1996 see claim 1; example 15) I7 April	1-5
Х	US 4 826 870 A (HIGUCHI NAOKI May 1989 see examples 4,8,11	ET AL) 2	1-5
X	US 4 873 342 A (TANAKA TAKAHARU October 1989 see column 3; example SUAM1234	ET AL) 10	1-5
		-/	
X Furt	her documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members ar	e listed in annex.
^o Special ca	tegories of cited documents :	"T" later document published after	the international filing date
A docume	ent defining the general state of the art which is not lered to be of particular relevance	or priority date and not in con cited to understand the princi	fliot with the application but
	socument but published on or after the international	invention "X" document of particular relevan	ce; the claimed invention
"L" docume which	nt which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another n or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevan-	n the document is taken alone
other r	ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or neans ent published prior to the international filing date but	document is combined with or	ne or more other such docu- ig obvious to a person skilled
later th	an the priority date claimed	*&* document member of the same	patent family
	actual completion of the international search	Date of mailing of the internation	'
1	8 December 1997		16. 01. 98
Name and n	nailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentiaan 2	Authorized officer	
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016	Deffner, C-A	

1

Intern. .ial Application No PCT/EP 97/04862

0.45		PCT/EP 97/04862			
	Adegory Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.				
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.			
X	US 5 310 743 A (SCHILLING WALTER ET AL) 10 May 1994 see example 32	1-5			
X	EP 0 415 413 A (WARNER LAMBERT CO) 6 March 1991 see claim 1	1-5			
Х	EP 0 284 632 A (OKAMOTO SHOSUKE ;SHOWA DENKO KK (JP)) 5 October 1988 see claim 1; examples 52,53,57	1-5			
X	EP 0 298 135 A (OKAMOTO SHOSUKE ;SHOWA DENKO KK (JP)) 11 January 1989 see example 3; table 3 see claim 1; example 10; table 1	1-5			
A	WO 96 04928 A (HUMAN GENOME SCIENCES INC; SMITHKLINE BEECHAM (US); ADAMOU JOHN (U) 22 February 1996				
A	EP 0 723 774 A (OREAL) 31 July 1996				
Ì					

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

Information on patent family members

Interna (al Application No PCT/EP 97/04862

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9615148 A	23-05-96	AU 4164496 A CA 2203375 A EP 0792289 A	06-06-96 23-05-96 03-09-97
EP 0706999 A	17-04-96	US 5607948 A CA 2166075 A WO 9501336 A	04-03-97 12-01-95 12-01-95
US 4826870 A	02-05-89	JP 1963139 C JP 6096563 B JP 62181270 A JP 1993094 C JP 7030020 B JP 62201877 A AU 588968 B AU 6822887 A CA 1320734 A DE 3785684 A DE 3785684 T EP 0232849 A ES 2056791 T US 5198458 A	25-08-95 30-11-94 08-08-87 22-11-95 05-04-95 05-09-87 28-09-89 06-08-87 27-07-93 09-06-93 21-10-93 19-08-87 16-10-94 30-03-93
US 4873342 A	10-10-89	JP 1896047 C JP 6023191 B JP 61238775 A JP 1924233 C JP 6051677 B JP 62148467 A CA 1309805 A DE 3680578 A EP 0201741 A AU 599926 B AU 6398486 A	23-01-95 30-03-94 24-10-86 25-04-95 06-07-94 02-07-87 03-11-92 05-09-91 20-11-86 02-08-90 25-06-87
US 5310743 A	10-05-94	AT 120456 T AU 660180 B AU 2096592 A CA 2075684 A DE 59201771 D	15-04-95 15-06-95 04-03-93 13-02-93 04-05-95

Information on patent family members

Interna (al Application No PCT/EP 97/04862

Patent document	Publication	Patent family	Publication
cited in search report	date	member(s)	date
US 5310743 A		EP 0532456 A ES 2070617 T FI 964117 A HU 67088 A JP 7196649 A MX 9204627 A NO 973117 A NZ 243888 A US 5541195 A US 5646144 A	17-03-93 01-06-95 14-10-96 30-01-95 01-08-95 01-04-93 15-02-93 26-03-96 30-07-96 08-07-97
EP 0415413 A	06-03-91	US 5153226 A AU 640680 B AU 6190190 A CA 2024300 A CN 1050376 A JP 3148247 A	06-10-92 02-09-93 07-03-91 01-03-91 03-04-91 25-06-91
EP 0284632 A	05-10-88	AU 584502 B AU 7076087 A US 4873253 A	25-05-89 29-09-88 10-10-89
EP 0298135 A	11-01-89	AU 587691 B AU 7077387 A	24-08-89 29-09-88
WO 9604928 A	22-02-96	WO 9605221 A AU 1800295 A AU 7953194 A EP 0777684 A EP 0777493 A	22-02-96 07-03-96 07-03-96 11-06-97 11-06-97
EP 0723774 A	31-07-96	FR 2729855 A CA 2167980 A HU 9600162 A JP 8231434 A PL 312481 A	02-08-96 27-07-96 28-01-97 10-09-96 05-08-96

PCT/EP 97/04862

A KLASSFEZERING DES AMMELOUNGESCERSTANDES CO7D401/12 CO7D419/12 CO7D419/12 Naon der Internationalen Patenthelaadfikation (IPO) over nach der nationalen Klassfikation und der IPK B. RECHERCHERTE GEBETE Rechombiente Mindestgrücksicht (Richardinasystem und Klassfikationsystem) Rechombiente Mindestgrücksicht (Richardinasystem und Klassfikationsystem) Rechombiente Mindestgrücksicht (Richardinasystem und Klassfikationsystem) Rechombiente Ammelestande (Richardinasystem) Rechombiente Ample (Richardinasystem) Rechombiente (Richardinasy	4 10 400			
B. RECHERCHIETE GEBIET E Recommissional Recharcher (Massifications symbols) Recharcherts aber nicht zum Mindesprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, anweit diese unter die recharcherten Gebiete fallen Während der internationalen Recharche konsultierte elektronische Datemberk (Name der Ostenbark und evtl. verwendere Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Wilde Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr. X. Wilde Seite 47, Zeile 15; Ansprüche 1-10; Bei spiele 23-26,32-36; Tabellen IV-V X. EP 6 706 999 A (SUMITOMO PHARMA) 17. April 1-5 X. U.S. 4 826 870 A (HIGUCHI NAOKI ET AL) 2. Mai 1989 siehe Beispiele 4,8,11 X. U.S. 4 873 342 A (TANAKA TAKAHARU ET AL) 1. Oktober 1989 siehe Spalte 3; Beispiel SUAM1234 -/ X. Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Fald C zu verhabenten X. Veröffentlichung, de eine aufgegebenen Veröffentlichungen X. Veröffentlichung, de eine aufgegebenen Veröffentlichungen X. Veröffentlichung, de eine aufgegebenen Veröffentlichungen X. Veröffentlichung, de eine der der in zugrundelsegen X. Veröffentlichung, de eine aufgegeben in Kreinen Frörinstaten und veröffentlich veröfentlich veröffentlichung zu der andere nicht annehmen X. Veröffentlichung, de eine der der in zugrundelsegen X. Veröffentlichung, de eine der der in zugrundelsegen X. Veröffentlichung, de eine der der in zugrundelsegen X. Veröffentlichung, de eine der der in zugrundelsegen X. Veröffentlichung, de eine der der internationalen Anmelsted annehmen Veröffentlichungen X. Veröffentlichung, de eine der der internationalen Anmelsted annehmen veröffentlich veröffentl		C07K5/06 C07D401/12 C07D409	/12 CO7D417/12	C07D419/12
PR-6 COTK COTD	Nach der in	nternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klar	ssifikation und der IPK	
IPK 6 C07K C07D Rachercherte aber nicht zum Mindestprüftsoff gehörende Veröffentlichungen, anweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konzuläterte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evd. verwendete Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESCHENE UNTERLAGEN Ködegone* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betrieht kommenden Teile Betr. Arspruch Nr. We 96 15148 A (GENENTECH INC) 23. Mai 1996	B. RECHE	RCHIERTE GEBIETE		
Während der internationalen Recherche konsultierte alektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwenderte Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kategone* Bezeichnung der Veröffenlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr. WO 96 15148 A (GENENTECH INC) 23. Mai 1996 siehe Seite 47, Zeile 15; Ansprüche 1-10; Beispiele 23-26, 32-36; Tabellen IV-V X EP 0 706 999 A (SUMITOMO PHARMA) 17. April 1-5 1996 siehe Anspruch 1; Beispiel 15 X US 4 826 870 A (HIGUCHI NAOKI ET AL) 1-5 Z. Mai 1989 siehe Beispiele 4, 8, 11 X US 4 873 342 A (TANAKA TAKAHARU ET AL) 1-5 US 4 873 342 A (TANAKA TAKAHARU ET AL) 1-5 10. Oktober 1989 siehe Spalte 3; Beispiel SUAM1234 -/ *Besonden Kategorien von engegebenen Veröffentlichungen: A' Varöffentlichung, die den aligemeinen Stand der Technist definiert, aber nicht ab besonders bedeubstam anzusehne internationalen 1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-1-			ole)	
Wahrend der internationalen Recherche konsultierte alektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwenderte Suchbegriffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kalesgone* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr. W 0 96 15148 A (GENENTECH INC) 23 Mai 1996 siehe Seite 47, Zeile 15; Ansprüche 1-10; Beispiele 23-26, 32-36; Tabellen IV-V X EP 0 706 999 A (SUMITOMO PHARMA) 17. April 1 1-5 1996 siehe Anspruch 1; Beispiel 15 X US 4 826 870 A (HIGUCHI NAOKI ET AL) 1-5 Z. Mai 1989 siehe Beispiele 4, 8, 11 X US 4 873 342 A (TANAKA TAKAHARU ET AL) 1-5 US 4 873 342 A (TANAKA TAKAHARU ET AL) 1-5 10. Oktober 1989 siehe Spalte 3; Beispiel SUAM1234 -/ ** Seanoden Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen in der Fortsetzung von Feld C zu ** Persondern Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen in der Fortsetzung von Feld C zu ** Seinen Destament, das jedoch wert am oder nach dem informationalen Armelderd oder dem Frührenberten Frührenberten Frührenberten Grund angegeben mit (ver 2014) den beausgegeben in Veröffentlichung, die eine dem eine mindelhen Gründ angegeben mit (ver 2014) den beausgegeführ) C Veröffentlichung, die eine mindelhen Gründernan Gründ angegeben mit (ver 2014) den beausgegeführ) C Veröffentlichung, die eine mindelhen Gründernan Gründen Armelderderberten Gründen der Kategorien von der in Erzegundelbergerten von der der der der Vergründelbergerten von der der der der der Vergründelbergerten von der der der der der der der der der der				Cobisho fallon
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kategore* Bazelohnung der Veröffentischung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile W. W. 96 15148 A. (GENENTECH INC.) 23. Mai 1996	Kecherchie	ite aber nicht zum Mindestprufstoff gehörende Veröffentlichungen, so	oweit diese unter die recherchierter	n Gebiete fallen
Sezenohrung der Veröffentlichung, soweit erfordenlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr.	Während d	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (N	Name der Datenbank und evtl. ven	wendete Suchbegriffe)
X Wolfer Seite 47, Zeile 15; Ansprüche 1-10; Beispiele 23-26,32-36; Tabellen IV-V X EP 0 706 999 A (SUMITOMO PHARMA) 17.April 1-5 1996 siehe Anspruch 1; Beispiel 15 X US 4 826 870 A (HIGUCHI NAOKI ET AL) 1-5 Z.Mai 1989 siehe Beispiele 4,8,11 X US 4 873 342 A (TANAKA TAKAHARU ET AL) 1-5 10.0ktober 1989 siehe Spalte 3; Beispiel SUAM1234 -/ * Besonder Ketagorien von angegebenen Veröffentlichungen: - 'A' Varöffentlichung, die den allgemeinen Stand der Tachenik definiert, aber nicht ab basonder bedeutsam anzusehen ist - 'Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruoh zwerfehattersen soli oder des aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) * Veröffentlichung, die eich auf eine mindliche Offenbarung, eine Banktung, eine Ausstallung oder anderer Mahnahmen bazieht vor ein sit und mit der ausgeführt) * Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erf kernen beiner anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) * Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erf kernen die Veröffentlichung nicht kallen gericht angen die eine vor der werden werden der Wahnahmen bazieht vor ein sit und mit der Anmelikan gericht wird vor der ausgeführt) * Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erf kernen die Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erf kernen die Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erf kernen die Veröffentlichung dieser Katagorie in Verbindung gebracht wird dese Verbindung für mit einer der mehreren ander werden besonderer Bedeutung der mehreren ander Veröffentlichung eine Gesen ermeinteren ander Veröffentlichung eine Bedeutung der anderen Mahnahmen bazieht vor der ausgeführt) * Veröffentlichung der Mahnahmen bazieht vor der der her zugrundelesser veröffentlichung einer der ermeinteren ander veröffentlichung einer der ermeinteren ander veröffentlichung einer der ermeinteren ander veröffentlichung einer der ermeinteren ander veröffentlichung einer der ermeinteren ander veröf	C. ALS WE	ESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Siehe Seite 47, Zeile 15; Ansprüche 1-10; Beispiele 23-26,32-36; Tabellen IV-V	Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angab	e der in Betracht kommenden Teil	Betr. Anspruch Nr.
Siehe Anspruch 1; Beispiel 15 1-5 1-5 2.Mai 1989 Siehe Beispiele 4,8,11 1-5	х	siehe Seite 47, Zeile 15; Ansprüc	che 1-10;	1-5
2. Mai 1989 siehe Beispiele 4,8,11 X US 4 873 342 A (TANAKA TAKAHARU ET AL) 10.0ktober 1989 siehe Spalte 3; Beispiel SUAM1234	X	1996	17.April	1-5
Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	X	2.Mai 1989	T AL)	1-5
Weitere Veröffentlichungen sind der Fortzetzung von Feld C zu entnehmen *Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: *A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Tachnik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft ersoheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenberiorit genannten Veröffentlichung belagt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *Datum des Abschlusses der internationalen Recherche *Bungaisches Patentamnt, P.B. 5818 Patentlaan 2 **Siehe Anhang Patentfamilie *T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelded coder dem roritätsdatum veröffentlis des der dem refinderitätsdatum veröffentlis der der internationalen Prioritätsdatum veröffentlis der der internationalen Prioritätsdatum veröffentlichung mit an en der einer der prioritätsdatum veröffentlichung mit zugrundelieger Theorie angegeben ist (wie ausgeführt) *Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erf kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung von veröfentlichung mit einer oder mehreren ander veröffentlichung, die verdern werden, wenn die Veröffentlichung die beanspruchte Erfikann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung die sententlichung mit einer oder mehreren ander veröffentlichung die sententlichung mit einer oder mehreren ander veröffentlichung die sententlichung mit einer oder mehreren ander veröffentlichung die sententlichen gemäte	X	10.0ktober 1989		1-5
Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Tachnik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldedatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldedatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldedatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldedatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldedatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kolidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundelieger Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfi kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder au erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden susgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist wie und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Versätndnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundelieger Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfi kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird veröffentlichung, die vor dem internationalen Recherche bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Recherchenbericht werden "veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentlamitie ist "X" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentlamitie ist "X" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentlamitie ist "X" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentlamitie ist "X" Veröffentlichung dieser Veröffentlichung dieser Veröffentlichung dieser Veröffentlichung dieser			-/	
*Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen: *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Tachnik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldedatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldedatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldedatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldedatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldedatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kölidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundelieger Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfi kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder au erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum veröffentlichtung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfi kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden veröffentlichung, die veröffentlichung mit einer oder mehreren ander veröffentlichung mit einer oder mehreren ander veröffentlichung mit einer oder mehreren ander veröffentlichung mit einer oder mehreren ander veröffentlichung die beanspruchte Erfi kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden veröffentlichung, die veröffentlichung mit einer oder mehreren ander veröffentlichung die beanspruchte Erfi kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden veröffentlichung, die veröffentlichung mit einer oder mehreren ander veröffentlichung dieser Veröffentlichung dieser Veröffentlichung dieser Veröffentlichung dieser Veröffentlichung dieser Veröffentlichung dieser Veröffentlichung dieser Veröffentlichung dieser Veröffentlichung dieser Veröffentlichung dieser Ve				
A Veröffentlichung, die den aligemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist anmeldedatum veröffentlicht worden ist anmeldedatum veröffentlicht worden ist anmeldedatum veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichung scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlichung mit einer oder mehreren andere Veröffentlichung die seich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlichung mit einer oder mehreren andere Veröffentlichung die seich zu die beanspruchte Erfindung zugrund dieser Veröffentlichung mit einer oder mehreren andere "Veröffentlichung die seich zu die beanspruchte Erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren andere Veröffentlichung dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und geser Kategorie in Verbindung gebracht wird und geser Kategorie in Verbindung gebracht wird und geser Kategorie in Verbindung gebracht wird und geser Kategorie in Verbindung gebracht wird und geser Kategorie in Verbindung gebracht wird werden, wenn die Veröffentlichung die sein kann nicht als auf erfinder	X Wei		X Siehe Anhang Patentfam	nilie
18. Dezember 1997 16. 01. 98 Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentarnt, P.B. 5818 Patentiaan 2	* Besonden *A* Veröffe aber r *E* älteres Anme *L* Veröffe scheir ander soll o ausge *O* Veröffe eine B *P* Veröffe dem b	e Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : intlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen idedatum veröffentlicht worden ist ntlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er- nen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer ren im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden der die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie führt) intlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, senutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht intlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach weanspruchten Prioritätsdatum veröffentlichtworden ist	oder dem Prioritätsdatum ven Anmeldung nicht kolklidiert, so Erfindung zugrundellegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von beacnde kann allein aufgrund dieser V- erfinderischer Tätigkeit beruh "Y" Veröffentlichung von besonde kann nicht als auf erfinderisch werden, wenn die Veröffentlic Veröffentlichungen dieser Kat diese Verbindung für einen Fi "&" Veröffentlichung, die Mitglied o	öffentlicht worden ist und mit der nidern nur zum Verständnis des der in Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden rer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung eröffentlichung nicht als neu oder auf end betrachtet werden rer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung ihr Tätigkeit beruhend betrachtet shung mit einer oder mehreren anderen tegorie in Verbindung gebracht wird und achmann naheliegend ist derselben Patentfamilie ist
Europäisohes Patentarnt, P.B. 5818 Patentlaan 2				
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Env. (+31-70) 340-3016 Deffner, C-A	Name und	Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,		

1

Interna inales Aktenzeichen
PCT/EP 97/04862

	P	CI/EP 9	97/04862	
C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN				
(ategone ²	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommender	n Teile	Betr. Anapruch Nr.	
Х	US 5 310 743 A (SCHILLING WALTER ET AL) 10.Mai 1994 siehe Beispiel 32		1-5	
X	EP 0 415 413 A (WARNER LAMBERT CO) 6.März 1991 siehe Anspruch 1		1-5	
X	EP 0 284 632 A (OKAMOTO SHOSUKE ;SHOWA DENKO KK (JP)) 5.0ktober 1988 siehe Anspruch 1; Beispiele 52,53,57		1-5	
X	EP 0 298 135 A (OKAMOTO SHOSUKE ;SHOWA DENKO KK (JP)) 11.Januar 1989 siehe Beispiel 3; Tabelle 3 siehe Anspruch 1; Beispiel 10; Tabelle 1		1-5	
A	WO 96 04928 A (HUMAN GENOME SCIENCES INC ;SMITHKLINE BEECHAM (US); ADAMOU JOHN (U) 22.Februar 1996			
A	EP 0 723 774 A (OREAL) 31.Juli 1996			

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur seiben Patentfamilie gehören

Interna. ales Aktenzeichen
PCT/EP 97/04862

Im Recherchenbericht ingeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9615148 A	23-05-96	AU 4164496 A CA 2203375 A EP 0792289 A	06-06-96 23-05-96 03-09-97
EP 0706999 A	17-04-96	US 5607948 A CA 2166075 A WO 9501336 A	04-03-97 12-01-95 12-01-95
US 4826870 A	02-05-89	JP 1963139 C JP 6096563 B JP 62181270 A JP 1993094 C JP 7030020 B JP 62201877 A AU 588968 B AU 6822887 A CA 1320734 A DE 3785684 A DE 3785684 T EP 0232849 A ES 2056791 T US 5198458 A	25-08-95 30-11-94 08-08-87 22-11-95 05-04-95 05-09-87 28-09-89 06-08-87 27-07-93 09-06-93 21-10-93 19-08-87 16-10-94 30-03-93
US 4873342 A	10-10-89	JP 1896047 C JP 6023191 B JP 61238775 A JP 1924233 C JP 6051677 B JP 62148467 A CA 1309805 A DE 3680578 A EP 0201741 A AU 599926 B AU 6398486 A	23-01-95 30-03-94 24-10-86 25-04-95 06-07-94 02-07-87 03-11-92 05-09-91 20-11-86 02-08-90 25-06-87
US 5310743 A	10-05-94	AT 120456 T AU 660180 B AU 2096592 A CA 2075684 A DE 59201771 D	15-04-95 15-06-95 04-03-93 13-02-93 04-05-95

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur seiben Patentfamilie gehören

PCT/EP 97/04862

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5310743 A		EP 0532456 A ES 2070617 T FI 964117 A HU 67088 A JP 7196649 A MX 9204627 A NO 973117 A NZ 243888 A US 5541195 A US 5646144 A	17-03-93 01-06-95 14-10-96 30-01-95 01-08-95 01-04-93 15-02-93 26-03-96 30-07-96 08-07-97
EP 0415413 A	06-03-91	US 5153226 A AU 640680 B AU 6190190 A CA 2024300 A CN 1050376 A JP 3148247 A	06-10-92 02-09-93 07-03-91 01-03-91 03-04-91 25-06-91
EP 0284632 A	05-10-88	AU 584502 B AU 7076087 A US 4873253 A	25-05-89 29-09-88 10-10-89
EP 0298135 A	11-01-89	AU 587691 B AU 7077387 A	24-08-89 29-09-88
WO 9604928 A	22-02-96	WO 9605221 A AU 1800295 A AU 7953194 A EP 0777684 A EP 0777493 A	22-02-96 07-03-96 07-03-96 11-06-97 11-06-97
EP 0723774 A	31-07-96	FR 2729855 A CA 2167980 A HU 9600162 A JP 8231434 A PL 312481 A	02-08-96 27-07-96 28-01-97 10-09-96 05-08-96